

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Brilique 60 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 60 mg ticagrelorja. Zdravilo Brilique vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Okrogla, bikonveksna, rožnata tableta z oznako "60" nad "T" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Brilique je sočasno z acetilsalicilno kislino (ASA) indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z

- akutnimi koronarnimi sindromi (AKS) ali
- anamnezo miokardnega infarkta in velikim tveganjem za pojav aterotrombotičnega dogodka (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Brilique, morajo vsak dan vzeti tudi majhen vzdrževalni odmerek ASA (75-150 mg), če ta ni izrecno kontraindicirana.

Akutni koronarni sindromi

Zdravljenje z zdravilom Brilique je treba začeti z enim 180-mg polnilnim odmerkom (dve tableti po 90 mg) in ga nadaljevati z 90 mg dvakrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Brilique 90 mg dvakrat na dan je pri bolnikih z AKS priporočljivo nadaljevati 12 mesecev, razen če je prenehanje z zdravljenjem klinično indicirano (glejte poglavje 5.1).

Anamneza miokardnega infarkta

60 mg zdravila Brilique dvakrat na dan je priporočen odmerek, če je potrebno podaljšano zdravljenje pri bolnikih, ki imajo anamnezo miokardnega infarkta vsaj eno leto in veliko tveganje za aterotrombotične dogodke (glejte poglavje 5.1) Zdravljenje se lahko pri bolnikih z ASA in velikim tveganjem za aterotrombotične dogodke začne brez prekinitve kot nadaljevalno zdravljenje po začetnem enoletnem zdravljenju z 90 mg zdravila Brilique ali drugim zaviralcem receptorjev adenozinodifosfata (ADP). Zdravljenje se lahko začne tudi do 2 leti po miokardnem infarktu ali v enem letu po prenehanju predhodnega zdravljenja z zaviralcem receptorjev ADP. Podatkov o učinkovitosti in varnosti ticagrelorja po več kot 3 letih podaljšanega zdravljenja je malo.

Če je potreben prehod, je treba prvi odmerek zdravila Brilique dati 24 ur po zadnjem odmerku drugega antiagregacijskega zdravila.

Izpuščen odmerek

Izogibati se je treba tudi izpuščanju odmerkov. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Brilique, naj vzame le eno tableto (svoj naslednji odmerek) ob predvidenem času.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Ticagrelor ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter in njegova uporaba pri teh bolnikih je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). O bolnikih z zmerno okvaro jeter je na voljo le malo podatkov. Prilagoditev odmerka ni potrebna, a je ticagrelor treba uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ticagrelorja nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 18 let. Ticagrelor ni namenjen za uporabo pri otrocih s srpastocelično anemijo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Brilique se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Bolniki, ki tablete/tablet ne morejo pogoltniti cele/celih, lahko tablete zdrobijo v droben prašek, ki ga zmešajo s pol kozarca vode in takoj popijejo. Kozarec morajo nato splakniti z dodatnega pol kozarca vode in to vodo popiti. Tako pripravljeno mešanico se lahko daje tudi po nazogastrični sondi (CH8 ali več). Pomembno je, da se nazogastrično sondo po dajanju mešanice spere z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.8).
- Aktivna patološka krvavitev.
- Anamneza intrakranialne krvavitve (glejte poglavje 4.8).
- Huda okvara jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).
- Sočasna uporaba ticagrelorja z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. s ketokonazolom, klaritromicinom, nefazadonom, ritonavirjem ali atazanavirjem), ker lahko bistveno poveča izpostavljenost ticagrelorju (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje krvavitev

Uporabo ticagrelorja je treba pri bolnikih z večjim tveganjem krvavitev pretehtati v primerjavi s koristmi preprečevanja aterotrombotičnih dogodkov (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Če je ticagrelor klinično indiciran, ga je treba previdno uporabljati v naslednjih skupinah bolnikov:

- Bolniki, nagnjeni h krvavitvam (npr. zaradi nedavne poškodbe, nedavne operacije, koagulacijskih motenj, aktivne ali nedavne gastrointestinalne krvavitve) ali tisti, ki imajo povečano tveganje za poškodbo. Uporaba ticagrelorja je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno patološko krvavitvijo, bolnikih z anamnezo intrakranialne krvavitve in bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

- Bolniki, sočasno zdravljeni z zdravili, ki lahko povečajo tveganje krvavitev (npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), peroralni antikoagulantni in/ali fibrinolitik) v 24 urah od uporabe ticagrelorja.

Transfuzija trombocitov pri zdravih prostovoljcih ni odpravila antiagregacijskega učinka ticagrelorja in ni verjetno, da bi klinično koristila bolnikom s krvavitvijo. Sočasna uporaba ticagrelorja z dezmopresinom ni skrajšala standardiziranega časa krvavitve ("template bleeding time"), zato ni verjetno, da bi bil dezmopresin učinkovit za obvladovanje kliničnih krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Antifibrinolitično zdravljenje (aminokaprojska kislina ali traneksaminska kislina) in/ali zdravljenje z rekombinantnim faktorjem VIIa lahko povečajo hemostazo. Uporaba ticagrelorja se lahko nadaljuje, ko je vzrok krvavitve ugotovljen in obvladan.

Operacija

Bolnikom je treba naročiti, da morajo pred načrtovanjem kakršnekoli operacije in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo, zdravniku ali zobozdravniku povedati, da jemljejo ticagrelor.

Bolniki z obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG) so imeli v študiji PLATO s ticagrelorjem več krvavitev kot s klopidogetrom, če so prenehali z jemanjem ticagrelorja 1 dan pred operacijo, toda podoben delež hujših krvavitev kot med uporabo klopidogetra, če se je zdravljenje končalo 2 dni ali več pred operacijo (glejte poglavje 4.8). Če ima bolnik predvideno elektivno operacijo in antiagregacijski učinek ni zaželen, je treba uporabo ticagrelorja prekiniti 5 dni pred operacijo (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s predhodno možgansko kapjo

Bolniki z AKS in predhodno ishemično možgansko kapjo lahko prejemajo zdravljenje s ticagrelorjem do 12 mesecev (študija PLATO).

Študija PEGASUS ni vključila bolnikov z anamnezo miokardnega infarkta s predhodno ishemično možgansko kapjo. Ker podatkov o več kot enoletnem zdravljenju ni, zdravila pri teh bolnikih ni priporočljivo uporabljati.

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba ticagrelorja kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Izkušnje s ticagrelorjem pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je malo, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s tveganjem bradikardnih dogodkov

Holtersko spremljanje EKG je med uporabo ticagrelorja pokazalo večjo pogostnost večinoma asimptomatskih ventrikularnih pavz kot med uporabo klopidogetra. V glavno študijo varnosti in učinkovitosti ticagrelorja niso bili vključeni bolniki s tveganjem bradikardnih dogodkov (npr. bolniki brez srčnega spodbujevalnika in z boleznijo sinusnega vozla, AV-blokom 2. ali 3. stopnje ali sinkopo zaradi bradikardije). Zato je treba ticagrelor zaradi omejenih kliničnih izkušenj pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Poleg tega je potrebna previdnost, če je ticagrelor uporabljen skupaj z zdravili, ki povzročajo bradikardijo. Vendar pa v preskušanju PLATO po sočasni uporabi z enim ali več zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (npr. 96 % antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, 33 % zaviralca kalcijevih kanalčkov diltiazem in verapamil ter 4 % digoksin) niso ugotovili klinično pomembnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

V holterski podštudiji PLATO je imelo med akutno fazo AKS ventrikularne pavze, ≥ 3 sekund, več bolnikov, ki so dobivali ticagrelor, kot bolnikov, ki so dobivali klopidogetrel. Povečanje števila holtersko ugotovljenih ventrikularnih pavz je bilo med uporabo ticagrelorja v primerjavi s klopidogetrom pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem v akutni fazi AKS večje kot v celotni študijski populaciji, ne pa tudi po enem mesecu. S to razliko v tej populaciji bolnikov niso bile

povezane kakšne neželene klinične posledice (vključno s sinkopo ali vstavitvijo srčnega spodbujevalnika) (glejte poglavje 5.1).

Dispneja

Dispneja je bila opisana pri bolnikih, zdravljenih s ticagrelorjem. Dispneja je po navadi blaga do zmerna in pogosto mine, ne da bi bilo treba zdravljenje prekiniti. Bolniki z astmo/kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) imajo med uporabo ticagrelorja večje absolutno tveganje dispneje (glejte poglavje 4.8). Ticagrelor je treba previdno uporabljati pri bolnikih z astmo in/ali KOPB. Mehanizem ni razjasnjen. Primere novonastale, dolgotrajne ali poslabšane dispneje je treba povsem raziskati; če je bolnik ne prenaša, je treba zdravljenje s ticagrelorjem končati. Za dodatne podrobnosti glejte poglavje 4.8.

Centralna spalna apneja

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli ticagrelor, poročali o centralni spalni apneji vključno s Cheyne-Stokesovim dihanjem. Če obstaja sum na centralno spalno apnejo, je potrebno razmisliti o nadaljnji klinični oceni.

Zvišanje kreatinina

Med zdravljenjem s ticagrelorjem se koncentracija kreatinina lahko poveča. Mehanizem tega ni razjasnjen. Delovanje ledvic je treba preverjati v skladu z običajno medicinsko prakso. Bolnikom z AKS je delovanje ledvic priporočljivo preveriti tudi en mesec po uvedbi zdravljenja s ticagrelorjem. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom, starim ≥ 75 let, bolnikom z zmerno/hudo okvaro ledvic in tistim, ki sočasno prejemajo antagoniste receptorjev angiotenzina.

Zvišanje sečne kisline

Med zdravljenjem s ticagrelorjem se lahko pojavi hiperurikemija (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo hiperurikemije ali uričnega artritisa. Iz previdnosti zato ticagrelorja ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z urično nefropatijo.

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Zelo redko so med uporabo ticagrelorja poročali o trombotični trombocitopenični purpuri (TTP). Značilni zanjo sta trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, ki ju spremljajo nevrološke spremembe, moteno delovanje ledvic ali zvišana telesna temperatura. TTP je lahko življenjsko nevarna in zahteva takojšnje zdravljenje, vključno s plazmaferezo.

Vpliv na preiskave delovanja trombocitov za diagnosticiranje s heparinom povzročene trombocitopenije (HIT – heparin induced thrombocytopenia)

Pri preiskavi s heparinom povzročene aktivacije trombocitov (HIPA – heparin induced platelet activation), ki se uporablja za diagnosticiranje HIT, protitrombocitni faktor 4/heparinska protitelesa v bolnikovem serumu aktivirajo trombocite zdravih darovalcev v prisotnosti heparina.

Pri bolnikih, ki so prejeli ticagrelor, so poročali o lažno negativnih rezultatih preiskave delovanja trombocitov (to vključuje preiskavo HIPA, a morda ni omejeno le nanjo) za diagnosticiranje HIT. To je povezano z zavrtjem receptorja P2Y₁₂ na trombocitih zdravega darovalca v tej preiskavi zaradi prisotnosti ticagrelorja v bolnikovem serumu/plazmi. Za interpretacijo preiskave delovanja trombocitov v okviru diagnosticiranja HIT mora biti znan podatek o sočasnem zdravljenju s ticagrelorjem.

Pri bolnikih, ki se jim pojavi HIT, je treba oceniti korist in tveganje nadaljnjega zdravljenja s ticagrelorjem, pri tem je treba upoštevati tako protrombotično stanje HIT kot večje tveganje za krvavitve med sočasnim antikoagulantnim zdravljenjem in zdravljenjem s ticagrelorjem.

Drugo

Glede na razmerje med vzdrževalnim odmerkom ASA in relativno učinkovitostjo ticagrelorja v primerjavi s klopidoogrelom, ugotovljeno v študiji PLATO, sočasna uporaba ticagrelorja in visokega vzdrževalnega odmerka ASA (> 300 mg) ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Prezgodnje prenehanje

Prezgodnje prenehanje uporabe kateregakoli antiagregacijskega zdravila, tudi zdravila Brilique, lahko poveča tveganje kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta ali možganske kapi zaradi njihove osnovne bolezni. Zato se je treba izogniti prezgodnjemu prenehanju zdravljenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ticagrelor je v prvi vrsti substrat CYP3A4 in blago zavira CYP3A4. Ticagrelor je tudi substrat P-glikoproteina (P-gp) in šibek zaviralec P-gp in lahko poveča izpostavljenost substratom P-gp.

Učinki zdravil in drugih snovi na ticagrelor

Zaviralci CYP3A4

- *Močni zaviralci CYP3A4* – Sočasna uporaba ketokonazola in ticagrelorja je povečala C_{max} ticagrelorja za 2,4-krat in njegovo AUC za 7,3-krat. C_{max} aktivnega presnovka se je zmanjšala za 89 % in njegova AUC za 56 %. Pričakovati je mogoče, da drugi močni zaviralci CYP3A4 (klaritromicin, nefazadon, ritonavir ali atazanavir) vplivajo podobno, zato je sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 s ticagrelorjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
- *Zmerni zaviralci CYP3A4* – Sočasna uporaba diltiazema in ticagrelorja je povečala C_{max} ticagrelorja za 69 % in njegovo AUC do 2,7-krat; C_{max} aktivnega presnovka se je zmanjšala za 38 %, njegova AUC pa se ni spremenila. Ticagrelor ni vplival na koncentracijo diltiazema v plazmi. Pričakovati je mogoče, da drugi zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin in flukonazol) vplivajo podobno in se jih prav tako lahko uporablja hkrati s ticagrelorjem.
- Po vsakodnevem zaužitju večjih količin grenivkinega soka (3x200 ml) je bilo opaženo 2-kratno povečanje izpostavljenosti ticagrelorju. Za večino bolnikov ni pričakovati, da bi bila ta stopnja povečane izpostavljenosti klinično pomembna.

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba rifampicina in ticagrelorja je zmanjšala C_{max} ticagrelorja za 73 % in njegovo AUC za 86 %. C_{max} aktivnega presnovka se ni spremenila, njegova AUC pa se je zmanjšala za 46 %. Pričakovati je, da drugi induktorji CYP3A (npr. fenitoin, karbamazepin in fenobarbital) prav tako zmanjšajo izpostavljenost ticagrelorju. Sočasna uporaba ticagrelorja z močnimi induktorji CYP3A lahko zmanjša izpostavljenost ticagrelorju in njegovo učinkovitost, zato njihova sočasna uporaba s ticagrelorjem ni priporočljiva.

Ciklosporin (zaviralec P-gp in CYP3A4)

Sočasna uporaba ciklosporina (600 mg) in ticagrelorja je povečala C_{max} ticagrelorja za 2,3-krat in njegovo AUC za 2,8-krat. V prisotnosti ciklosporina se je AUC aktivnega presnovka povečala za 32 %, njegova C_{max} pa se je zmanjšala za 15 %.

Ni podatkov o sočasni uporabi ticagrelorja z drugimi učinkovinami, ki so prav tako močni zaviralci P-gp in zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. verapamil, kinidin) in lahko prav tako povečajo izpostavljenost ticagrelorju. Če se hkratni uporabi ni mogoče izogniti, mora biti sočasno zdravljenje previdno.

Drugo

Klinične farmakološke študije medsebojnega delovanja so pokazale, da sočasna uporaba ticagrelorja s heparinom, enoksaparinom in ASA ali dezmopresinom ni vplivala na farmakokinetiko ticagrelorja ali aktivnega presnovka; prav tako v primerjavi s ticagrelorjem ni vplivala na agregacijo trombocitov, izzvano z ADP. Če so klinično indicirana zdravila, ki vplivajo na hemostazo, jih je treba v kombinaciji s ticagrelorjem uporabljati previdno.

Pri bolnikih z AKS, ki so prejeli morfin, so opažali zapoznelo in zmanjšano izpostavljenost peroralnim zaviralcem P2Y₁₂, vključno s ticagrelorjem in njegovimi aktivnimi presnovki (35-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti ticagrelorju). To medsebojno delovanje je morda posledica zmanjšane motilitete prebavil in velja tudi za druge opioide. Klinični pomen tega ni znan, a podatki kažejo na možnost manjše učinkovitosti ticagrelorja pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ticagrelor in morfin. Pri

tistih bolnikih z AKS, pri katerih se uporabi morfina ni mogoče izogniti, hitro zavrtje P2Y₁₂ pa je ključnega pomena, pride v poštev parenteralna uporaba zaviralca P2Y₁₂.

Učinki ticagrelorja na druga zdravila

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A4

- *Simvastatin* – Sočasna uporaba ticagrelorja in simvastatina je povečala C_{max} simvastatina za 81 % in njegovo AUC za 56 %; C_{max} simvastatinske kisline je povečala za 64 % in njeno AUC za 52 %, pri nekaterih posameznikih pa so bila povečanja 2- do 3-kratna. Sočasna uporaba ticagrelorja in več kot 40 mg simvastatina na dan lahko povzroči neželene učinke simvastatina in jo je treba pretehtati glede na možne koristi. Simvastatin ni vplival na koncentracijo ticagrelorja v plazmi. Ticagrelor morda podobno vpliva na lovastatin. Sočasna uporaba ticagrelorja z odmerki simvastatina ali lovastatina, večjimi od 40 mg, ni priporočljiva.
- *Atorvastatin* – Sočasna uporaba atorvastatina in ticagrelorja je povečala C_{max} atorvastatinske kisline za 23 % in njeno AUC za 36 %. Podobna povečanja AUC in C_{max} so ugotovili za vse presnovke atorvastatina. Ta povečanja ne veljajo za klinično pomembna.
- Podobnega učinka drugih statinov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ni mogoče izključiti. Bolniki, ki so v študiji PLATO dobivali ticagrelor, so jemali različne statine; pri 93 % kohorte PLATO, ki je jemala ta zdravila, ni bilo nobenih pomislekov v zvezi z varnostjo statinov.

Ticagrelor blago zavira CYP3A4. Sočasna uporaba ticagrelorja in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (tj. cisaprida ali alkaloidov ergot) ni priporočljiva, ker ticagrelor lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom.

Substrati P-gp (vključno z digoksinom, ciklosporinom)

Sočasna uporaba ticagrelorja je povečala C_{max} digoksina za 75 % in njegovo AUC za 28 %. Sočasna uporaba ticagrelorja je povečala povprečno najmanjšo koncentracijo digoksina za približno 30 %, nekatera individualna največja povečanja pa so segala do 2-krat. C_{max} in AUC ticagrelorja in njegovega aktivnega presnovka se v prisotnosti digoksina nista spremenili. Zato je med sočasno uporabo ticagrelorja in zdravil, ki so odvisna od P-gp in imajo ozek terapevtski indeks (kakršno je digoksin), priporočljiv ustrezen klinični in/ali laboratorijski nadzor (glejte poglavje 4.4).

Ticagrelor ni vplival na koncentracijo ciklosporina v krvi. Vpliv ticagrelorja na druge substrate P-gp ni raziskan.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C9

Sočasna uporaba ticagrelorja in tolbutamida ni spremenila plazemske koncentracije enega ali drugega zdravila. To kaže, da ticagrelor ne zavira CYP2C9 in tako ni verjetno, da bi spremenil presnovo drugih zdravil, npr. varfarina in tolbutamida, s CYP2C9.

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba ticagrelorja ter levonorgestrela in etinilestradiola je povečala izpostavljenost etinilestradiolu za približno 20 %, farmakokinetike levonorgestrela pa ni spremenila. Med sočasno uporabo levonorgestrela in etinilestradiola s ticagrelorjem ni pričakovati klinično pomembnega vpliva na učinkovitost peroralnih kontraceptivov.

Zdravila, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo

Zaradi pojavljanja ventrikularnih pavz in bradikardije, ki so večinoma asimptomatske, je previdnost potrebna pri uporabi ticagrelorja sočasno z zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (glejte poglavje 4.4). Vendar pa v preskušanju PLATO po sočasni uporabi z enim ali več zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (npr. 96 % antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, 33 % zaviralca kalcijevih kanalčkov diltiazem in verapamil ter 4 % digoksin) niso ugotovili klinično pomembnih neželenih učinkov.

Druga sočasna zdravila

V kliničnih študijah so ticagrelor pogosto uporabljali z ASA, zaviralci protonske črpalke, statini, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci receptorjev

angiotenzina, kot je bilo potrebno za dolgotrajno zdravljenje sočasnih bolezni, kratkotrajno pa tudi s heparinom, nizkomolekularnim heparinom in intravenskimi zaviralci GpIIb/IIIa (glejte poglavje 5.1). Znakov klinično pomembnega neželenega medsebojnega delovanja s temi zdravili niso opazili.

Sočasna uporaba ticagrelorja s heparinom, enoksaparinom ali dezmpresinom ni vplivala na aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTT), aktivirani koagulacijski čas (ACT) ali teste faktorja Xa. Toda zaradi možnih farmakodinamičnih medsebojnih delovanj je med sočasno uporabo ticagrelorja in zdravil, ki vplivajo na hemostazo, potrebna previdnost.

Zaradi poročil o kožnih krvavitvenih motnjah med uporabo selektivnih zaviralcev prevzema serotonina, (npr. paroksetina, sertralina in citaloprama) je pri sočasni uporabi selektivnih zaviralcev serotonina in ticagrelorja potrebna previdnost, ker lahko poveča tveganje krvavitev.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s ticagrelorjem za preprečitev nosečnosti uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

Nosečnost

O uporabi ticagrelorja pri nosečnicah podatkov ni ali jih je malo. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Ticagrelorja ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Farmakodinamski in toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se ticagrelor in njegovi aktivni presnovki izločajo v materinem mleku (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitvev/prenehanje zdravljenja s ticagrelorjem, upošteva je koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Ticagrelor pri živalih ni vplival na moško ali žensko plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ticagrelor nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem s ticagrelorjem so poročali o omotici in zmedenosti. Bolniki, pri katerih se pojavita ta dva simptoma, naj bodo zato previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostne značilnosti ticagrelorja so ocenili v dveh velikih preskušanjih izidov 3. faze (PLATO in PEGASUS), ki sta zajeli več kot 39.000 bolnikov (glejte poglavje 5.1).

V preskušanju PLATO je bila incidenca prekinitev zaradi neželenih učinkov med bolniki s ticagrelorjem večja (7,4 %) kot s klopidoogrelom (5,4 %). V preskušanju PEGASUS je bila incidenca prekinitev zaradi neželenih učinkov med bolniki s ticagrelorjem večja kot med tistimi, ki so prejeli samo ASA (16,1 % s 60 mg ticagrelorja in 8,5 % s samo ASA). Najpogosteje opisana neželena učinka pri bolnikih, zdravljenih s ticagrelorjem, sta bila krvavitev in dispneja (glejte poglavje 4.4).

Pregledni seznam neželenih učinkov

Po študijah s ticagrelorjem ali na podlagi poročil iz obdobja trženja so ugotovili naslednje neželene učinke (preglednica 1).

Neželeni učinki so naštetni po MedDRA organskih sistemih (System Organ Class - SOC). Pri vsakem posameznem organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po kategoriji pogostnosti. Kategorije

pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 1 – Neželeni učinki po pogostnosti in organskih sistemih

Organski sistem Razvrstitev	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
<i>Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)</i>			tumorske krvavitve ^a	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	krvavitve zaradi bolezni krvi ^b			trombotična trombocitopenična purpura ^c
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost, vključno z angioedemom ^c	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hiperurikemija ^d	protin/protinski artritis		
<i>Psihiatrične motnje</i>			zmedenost	
<i>Bolezni živčevja</i>		omotica, sinkopa, glavobol	intrakranialna krvavitev ^m	
<i>Očesne bolezni</i>			očesna krvavitev ^e	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>		vrtočlavinica	krvavitev v ušesu	
<i>Žilne bolezni</i>		hipotenzija		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	dispneja	krvavitev v dihalih ^f		
<i>Bolezni prebavil</i>		gastrointestinalna krvavitev ^g , driska, navzea, dispepsija, zaprtost	retroperitonealna krvavitev	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		podkožne ali kožne krvavitve ^h , izpuščaji, srbenje		
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			krvavitev v mišice ⁱ	
<i>Bolezni sečil</i>		krvavitev v sečilih ^l		
<i>Motnje reprodukcije in</i>			krvavitve v reproduktivnih	

Organski sistem Razvrstitev	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
<i>dojk</i>			organih ^k	
<i>Preiskave</i>		zvišanje kreatinina v krvi ^d		
<i>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</i>		krvavitev po posegu, travmatska krvavitev ^l		

^a npr. krvavitev iz raka sečnega mehurja, raka želodca, raka kolona

^b npr. večja nagnjenost k podplutbam, spontanim hematomom, hemoragični diatezi

^c Ugotovljeni med uporabo po prihodu zdravila na trg

^d Pogostnosti na podlagi laboratorijskih opažanj (Zvišanje sečne kisline na > zgornjo normalno mejo od izhodiščne vrednosti pod referenčnim območjem ali znotraj njega. Zvišanje kreatinina za > 50 % od izhodiščne vrednosti.) in ne groba poročana pogostnost neželenih dogodkov.

^e npr. veznična, mrežnična, znotrajočesna krvavitev

^f npr. epistaksa, hemoptiza

^g npr. krvavitev dlesni, rektalna krvavitev, krvavitev želodčnega ulkusa

^h npr. ekhimoze, koža krvavitev, petehije

ⁱ npr. hemartroza, krvavitev v mišice

^j npr. hematurija, hemoragični cistitis

^k npr. krvavitev iz nožnice, hematospermija, pomenopavzalna krvavitev

^l npr. kontuzija, travmatski hematoma, travmatska krvavitev

^m tj. spontana, s posegom povezana ali travmatska intrakranialna krvavitev

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Izsledki o krvavitvah v študiji PLATO

Celotne rezultate deležev krvavitev v študiji PLATO prikazuje preglednica 2.

Preglednica 2. - Analiza vseh dogodkov, povezanih s krvavitvami, Kaplan-Meierjeve ocene po 12 mesecih (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg dvakrat na dan n = 9235	Klopidogrel n = 9186	Vrednost p*
PLATO vse hude	11,6	11,2	0,4336
PLATO hude s smrtnim izidom/smrtno nevarne	5,8	5,8	0,6988
PLATO hude, nepovezane s CABG	4,5	3,8	0,0264
PLATO hude, nepovezane s postopki	3,1	2,3	0,0058
PLATO vse hude in blage	16,1	14,6	0,0084
PLATO hude in blage, nepovezane s postopki	5,9	4,3	<0,0001
Hude po opredelitvi TIMI	7,9	7,7	0,5669
Hude in blage po opredelitvi TIMI	11,4	10,9	0,3272

Opredelitve kategorij krvavitev:

Huda krvavitev s smrtnim izidom/smrtno nevarna krvavitev: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina > 50 g/l ali transfuzijo ≥ 4 enot eritrocitov, ali s smrtnim izidom, ali intrakranialna, ali intraperikardialna s tamponado srca, ali s hipovolemničnim šokom ali hudo hipotenzijo, ki zahteva uporabo presorjev ali operacijo.

Hude druge: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina 30-50 g/l ali transfuzijo 2-3 enot eritrocitov, ali povzroči pomembno okvaro.

Blaga krvavitve: Zahteva medicinsko posredovanje za ustavitev ali zdravljenje krvavitve.

Huda krvavitev po TIMI: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina > 50 g/l ali intrakranialna krvavitev.

Blaga krvavitve po TIMI: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina 30-50 g/l.

*Vrednost p je izračunana iz Coxovega modela sorazmernih tveganj s terapevtsko skupino kot edino eksplanatorno spremenljivko.

Ticagrelor in klopidogetrel se nista razlikovala po deležih hudih krvavitev s smrtnim izidom/smrtne nevarnih krvavitvah po PLATO, vseh hudih krvavitev po PLATO, hudih krvavitev po TIMI in blagih krvavitev po TIMI (preglednica 2). Med uporabo ticagrelorja pa se je pojavilo več hudih + blagih krvavitev po PLATO kot med uporabo klopidogetrela. Malo bolnikov v PLATO je imelo krvavitve s smrtnim izidom: 20 (0,2 %) pri ticagrelorju in 23 (0,3 %) pri klopidogetrelu (glejte poglavje 4.4).

Starost, spol, telesna masa, rasa, geografska regija, sočasne bolezni, sočasna zdravljenja in zdravstvena anamneza, vključno s predhodno možgansko kapjo ali tranzitorno ishemično atako, niso bili napovedniki ne vseh in ne s postopki nepovezanih krvavitev po PLATO. Tako niso identificirali nobene posebne skupine s tveganjem kakšne podskupine krvavitev.

Krvavitve, povezane z obvodno operacijo koronarnih arterij:

V študiji PLATO je imelo hude krvavitve s smrtnim izidom/smrtne nevarne krvavitve po merilih PLATO 42 % od 1584 bolnikov (12 % kohorte), ki jim je bila narejena obvodna operacija koronarnih arterij (CABG); med terapevtskima skupinama ni bilo razlik. S CABG povezana krvavitve s smrtnim izidom se je pojavila pri 6 bolnikih v vsaki terapevtski skupini (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve, nepovezane z obvodno operacijo koronarnih arterij in nepovezane s postopki:

Ticagrelor in klopidogetrel se nista razlikovala po hudih krvavitvah s smrtnim izidom/smrtne nevarnih krvavitvah (po opredelitvi PLATO), nepovezanih s CABG, toda vse hude po opredelitvi PLATO, hude po TIMI ter hude + blage po TIMI pa so bile s ticagrelorjem pogostejše. Tudi po izločitvi vseh s postopki povezanih krvavitev je bilo, podobno, več krvavitev s ticagrelorjem kot s klopidogetrelom (preglednica 2). Prekinitev zdravljenja zaradi krvavitev, nepovezanih s postopki, so bile s ticagrelorjem pogostejše (2,9 %) kot s klopidogetrelom (1,2 %, $p < 0,001$).

Intrakranialna krvavitve:

S ticagrelorjem je bilo več intrakranialnih krvavitev, nepovezanih s postopki ($n = 27$ krvavitev pri 26 bolnikih, 0,3 %) kot s klopidogetrelom ($n = 14$ krvavitev, 0,2 %); od teh je bilo smrtnih 11 krvavitev s ticagrelorjem in 1 s klopidogetrelom. Ni bilo razlik v vseh krvavitvah s smrtnim izidom.

Izsledki o krvavitvah v študiji PEGASUS

Skupni izidi dogodkov, povezanih s krvavitvami, v študiji PEGASUS so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3 – Analiza vseh dogodkov, povezanih s krvavitvami, Kaplan-Meierjeve ocene po 36 mesecih (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg dvakrat na dan + ASA N = 6958		Samo ASA N = 6996	
Opazovani dogodki varnosti	KM %	Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	KM %	Vrednost p
Kategorije krvavitev, opredeljene po TIMI				
Hude po TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	< 0,0001
Smrtne	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
IKK	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Druge hude po TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	< 0,0001
Hude ali blage po TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	< 0,0001
Hude ali blage po TIMI s potrebo po medicinski oskrbi:	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	< 0,0001

Kategorije krvavitev, opredeljene po PLATO				
Hude po PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	< 0,0001
Smrtne/smrtno nevarne	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	< 0,0001
Druge hude po PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	< 0,0001
Hude ali blage po PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	< 0,0001

Opredelitve kategorij krvavitev:

Hude po TIMI: Krvavitev s smrtnim izidom ALI katera koli intrakranialna krvavitev ALI klinični znaki krvavitve z znižanjem hemoglobina (Hgb) za ≥ 50 g/l ali, če Hgb ni na voljo, znižanje hematokrita (Ht) za 15 %.

Smrtne: Krvavitev, ki je neposredno povzročila smrt v 7 dneh.

IKK: Intrakranialna krvavitev.

Druge hude po TIMI: Hude krvavitve po TIMI, ki niso IKK in brez smrtnega izida.

Blage po TIMI: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina od 30 do 50 g/l

TIMI s potrebo po medicinski oskrbi: Zahteva ukrepanje ALI povzroči sprejem v bolnišnico ALI zahteva ovrednotenje.

Hude smrtne/smrtno nevarne po PLATO: Krvavitev s smrtnim izidom ALI katera koli intrakranialna krvavitev ALI intraperikardialna krvavitev s tamponado srca ALI hipovolemični šok ali huda hipotenzija, ki zahteva presorska/inotropna zdravila ali operacijo ALI klinično opazna z znižanjem hemoglobina za > 50 g/l ali transfuzijo ≥ 4 enot eritrocitov.

Druge hude po PLATO: Pomembna, onesposablajoča ALI klinično opazna z znižanjem hemoglobina 30-50 g/l ALI transfuzijo 2-3 enot eritrocitov.

Blage po PLATO: Zahteva medicinsko ukrepanje za ustavitev ali zdravljenje krvavitve.

V študiji PEGASUS je bilo hudih krvavitev po TIMI s 60 mg ticagrelorja dvakrat na dan več kot s samo ASA. V primerjavi z ASA samo ni bilo večjega tveganja za krvavitve s smrtnim izidom, tveganje za intrakranialne krvavitve pa se je povečalo le malo. V študiji je bilo malo krvavitev s smrtnim izidom, 11 (0,3 %) med uporabo 60 mg ticagrelorja in 12 (0,3 %) med uporabo same ASA. Opaženo večje tveganje za hude krvavitve po TIMI s 60 mg ticagrelorja je bilo predvsem posledica večje pogostnosti drugih hudih krvavitev po TIMI, ki so jo povzročili dogodki v organskem sistemu "Prebavila".

Podobne vzorce povečanja kot pri hudih po TIMI so opažali v kategorijah krvavitev hude in blage po TIMI, hude po PLATO in hude in blage po PLATO (glejte preglednico 3). Prekinitev zdravljenja zaradi krvavitev je bila med uporabo 60 mg ticagrelorja pogostejša (6,2 %) kot med uporabo same ASA (1,5 %). Večina teh krvavitev je bila manj izrazita (opredeljene kot potreba po medicinski oskrbi po TIMI), npr. epistaksa, podplutbe in hematomi.

Profil krvavitev med uporabo 60 mg ticagrelorja je bil dosleden v več vnaprej opredeljenih podskupinah (npr. po starosti, spolu, telesni masi, rasi, geografski regiji, sočasnih boleznih, sočasnem zdravljenju in zdravstveni anamnezi) za hude krvavitve po TIMI, hude in blage po TIMI in hude po PLATO.

Intrakranialna krvavitev:

Spontane intrakranialne krvavitve so opažali v podobnih deležih med uporabo 60 mg ticagrelorja in med uporabo same ASA (n = 13, 0,2 % v obeh terapevtskih skupinah). Travmatskih in intrakranialnih krvavitev po posegih je bilo malo več med uporabo 60 mg ticagrelorja (n = 15, 0,2 %) kot med uporabo same ASA (n = 10, 0,1 %). Med uporabo 60 mg ticagrelorja je bilo 6 intrakranialnih krvavitev s smrtnim izidom, med uporabo same ASA pa 5 intrakranialnih krvavitev s smrtnim izidom. Incidenca intrakranialnih krvavitev je bila v obeh terapevtskih skupinah majhna upošteva pomembno komorbidnost in srčno-žilne dejavnike tveganja v raziskovani populaciji.

Dispneja

Pri bolnikih, zdravljenih s ticagrelorjem, je opisana dispneja, občutek težkega dihanja. Skupaj so se v študiji PLATO neželeni dogodki z dispnejo (dispneja, dispneja v mirovanju, dispneja med naporom, paroksizmalna nočna dispneja in nočna dispneja) pojavili pri 13,8 % bolnikov, zdravljenih s ticagrelorjem, in pri 7,8 % bolnikov, zdravljenih s klopidogetrom. V študiji PLATO so raziskovalci dispnejo ocenili za vzročno povezano z uporabo zdravila pri 2,2 % bolnikov, ki so prejeli ticagrelor, in 0,6 % tistih, ki so prejeli klopidogetrol in malo je bilo resnih (ticagrelor 0,14 %, klopidogetrol 0,14 %).

klopidogrel 0,02 %) (glejte poglavje 4.4). Večina opisanih simptomov z dispnejo je bila blagih do zmernih in večina jih je bila zabeleženih kot enkratni pojav zgodaj po začetku zdravljenja.

V primerjavi s klopidogrelom imajo lahko bolniki z astmo/KOPB, ki dobivajo ticagrelor, večje tveganje ne-resne dispneje (3,29 % s ticagrelorjem v primerjavi z 0,53 % s klopidogrelom) in resne dispneje (0,38 % s ticagrelorjem v primerjavi z 0,00 % s klopidogrelom). Absolutno gledano je bilo tveganje večje kot v celotni populaciji PLATO. Ticagrelor je treba previdno uporabljati pri bolnikih z astmo in/ali KOPB (glejte poglavje 4.4).

Približno 30 % epizod je minilo v 7 dneh. Študija PLATO je zajela bolnike, ki so izhodiščno imeli srčno popuščanje, KOPB ali astmo; pri teh in pa pri starejših bolnikih je bila verjetnost dispneje večja. Zaradi dispneje je zdravljenje s ticagrelorjem prekinilo 0,9 % bolnikov, zdravljenje s klopidogrelom pa 0,1 % bolnikov. Večja incidenca dispneje s ticagrelorjem ni povezana z novim nastankom ali poslabšanjem bolezni srca ali pljuč (glejte poglavje 4.4). Ticagrelor ne vpliva na teste delovanja pljuč.

V preskušanju PEGASUS so dispnejo zabeležili pri 14,2 % bolnikov, ki so jemali 60 mg ticagrelorja dvakrat na dan, in pri 5,5 % bolnikov, ki so jemali le ASA. Tako kot v preskušanju PLATO je bila dispneja v večini zabeleženih primerov blaga do zmerna (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki so navajali dispnejo, so bili praviloma starejši in so pogosteje že izhodiščno imeli dispnejo, KOPB ali astmo.

Preiskave

Zvišanje sečne kisline: V študiji PLATO se je koncentracija sečne kisline v serumu povečala nad zgornjo normalno mejo pri 22 % bolnikov, ki so dobivali ticagrelor, in pri 13 % tistih, ki so dobivali klopidogrel. Ustrezne številke v študiji PEGASUS so bile 9,1 % z 90 mg ticagrelorja, 8,8 % s 60 mg ticagrelorja in 5,5 % s placebom. Povprečna koncentracija sečne kisline v serumu se je s ticagrelorjem povečala za približno 15 % in s klopidogrelom za približno 7,5 %. Po prenehanju zdravljenja se je po ticagrelorju zmanjšala za približno 7 %, po klopidogrelu pa zmanjšanja niso opazili. V študiji PEGASUS so ugotovili reverzibilno zvišanje povprečne koncentracije sečne kisline v serumu za 6,3 % z 90 mg ticagrelorja in za 5,6 % s 60 mg ticagrelorja, medtem ko se je v skupini s placebom znižala za 1,5 %. V študiji PLATO je bila pogostnost protinskega artritisa 0,2 % s ticagrelorjem in 0,1 % s klopidogrelom. Ustrezne številke za protin/protinski artritis v študiji PEGASUS so bile 1,6 % z 90 mg ticagrelorja, 1,5 % s 60 mg ticagrelorja in 1,1 % s placebom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolniki ticagrelor dobro prenašajo v enkratnih odmerkih do 900 mg. V eni sami študiji naraščajočih odmerkov so bili gastrointestinalni toksični učinki tisti, ki so omejili odmere. Med drugimi klinično pomembnimi neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo v primeru prevelikega odmerjanja, so dispneja in prekatne pavze (glejte poglavje 4.8).

V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo zgoraj omenjeni možni neželeni učinki in v poštev je potrebno vzeti EKG-nadzor.

Trenutno ni antidota, ki bi odpravil učinke ticagrelorja in učinkovina se z dializo ne odstrani (glejte poglavje 5.2). Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora upoštevati standardno lokalno medicinsko prakso. Pričakovani učinek čezmernega odmerjanja ticagrelorja je podaljšanje tveganja krvavitve, povezano z zavrtjem trombocitov. Ni verjetno, da bi transfuzija trombocitov klinično koristila bolnikom s krvavitvijo (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi krvavitev, je treba uporabiti druge ustrezne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina
Oznaka ATC: B01AC24

Mehanizem delovanja

Zdravilo Brilique vsebuje ticagrelor, učinkovino iz kemične skupine ciklopentiltriazolopirimidinov (CPTP). Ta učinkovina je peroralni, neposredno delujoči in selektivni antagonist receptorja P2Y₁₂, na katerega se reverzibilno veže in prepreči z ADP posredovano, od P2Y₁₂ odvisno, aktivacijo in agregacijo trombocitov. Ticagrelor ne prepreči vezave ADP, temveč z vezavo na receptor P2Y₁₂ prepreči prevajanje signalov, sproženih z ADP. Ker trombociti sodelujejo pri začetku in/ali razvoju trombotičnih zapletov aterosklerotične bolezni, zavrtje njihovega delovanja dokazano zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke, kot so smrt, miokardni infarkt ali možganska kap.

Ticagrelor poveča tudi lokalno koncentracijo endogenega adenozina z zavrtjem ravnotežnega nukleozidnega prenašalca 1 (ENT-1 – equilibrative nucleoside transporter-1).

Ugotovljeno je, da ticagrelor pri zdravih osebah in bolnikih z akutnim koronarnim sindromom poveča naslednje učinke, izzvane z adenzinom: vazodilatacijo (merjeno s povečanjem koronarnega pretoka krvi pri zdravih prostovoljcih in bolnikih z akutnim koronarnim sindromom; glavobol), zavrtje delovanja trombocitov (v polni človeški krvi *in vitro*) in dispnejo. Vendar pa povezava med opaženim dvigom koncentracije adenozina in kliničnimi izidi (npr.: obolevnost/umrljivost) ni povsem pojasnjena.

Farmakodinamski učinki

Začetek delovanja

Pri bolnikih s stabilno boleznijo koronarnih arterij, ki prejemajo ASA, se farmakološki učinek ticagrelorja pojavi hitro. To se kaže s povprečno 41 % zavrtjem agregacije trombocitov (IPA – inhibition of platelet aggregation) 0,5 ure po 180-mg polnilnem odmerku ticagrelorja in največjim učinkom IPA 89 % v 2 do 4 urah po odmerku in se ohrani od 2 do 8 ur. 90 % bolnikov je imelo končno IPA do 2. ure po odmerku > 70 %.

Konec delovanja

Če je načrtovana koronarna obvodna operacija (CABG), je tveganje krvavitve s ticagrelorjem večje kot s klopido-grelom, če se uporaba preneha v manj kot 96 urah pred posegom.

Podatki o prehodu

Prehod s 75 mg klopido-grela na 90 mg ticagrelorja dvakrat na dan povzroči absolutno povečanje IPA za 26,4 %, prehod s ticagrelorja na klopido-grel pa absolutno zmanjšanje IPA za 24,5 %. Bolniki lahko preidejo s klopido-grela na ticagrelor brez prekinitve antiagregacijskega učinka (glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični dokazi o učinkovitosti in varnosti ticagrelorja izvirajo iz dveh preskušanj 3. faze:

- Študije PLATO [*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*], ki je primerjala ticagrelor in klopidogetel, oba v kombinaciji z ASA in drugim standardnim zdravljenjem.
- Študije PEGASUS TIMI-54 [*PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients*], ki je primerjala ticagrelor v kombinaciji z ASA z uporabo ASA same.

Študija PLATO (akutni koronarni sindromi)

Študija PLATO je vključila 18.624 bolnikov, pregledanih v 24 urah po začetku simptomov nestabilne angine pektoris (AP), miokardnega infarkta brez elevacije ST (NSTEMI) ali miokardnega infarkta z elevacijo ST (STEMI) ter so bili uvodoma zdravljeni farmakološko, s perkutanim koronarnim posegom (PCI) ali obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG).

Klinična učinkovitost

Ob vsakodnevem jemanju ASA je bil ticagrelor v odmerku 90 mg dvakrat na dan superioren od 75 mg klopidogetela na dan pri preprečevanju sestavljenega opazovanega dogodka (kardiovaskularna [KV] smrt, miokardni infarkt [MI] ali možganska kap), pri čemer sta bila glavna dejavnika razlike kardiovaskularna smrt in miokardni infarkt. Bolniki so dobili 300-mg polnilni odmerek klopidogetela (600-mg odmerek je bil možen v primeru PCI) ali 180 mg ticagrelorja.

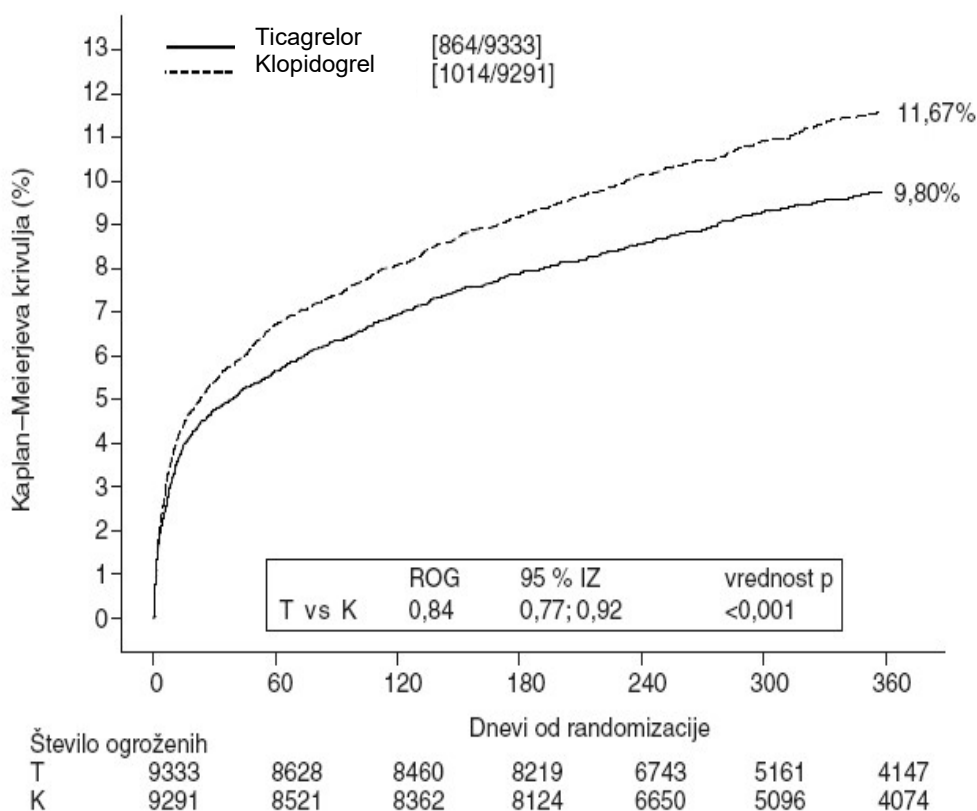
Rezultat se je pojavil zgodaj (absolutno zmanjšanje tveganja [ARR – absolute risk reduction] 0,6 % in relativno zmanjšanje tveganja [RRR – relative risk reduction] 12 % po 30 dneh), s stalnim terapevtskim učinkom med celotnim 12-mesečnim obdobjem, kar pomeni ARR 1,9 % na leto in RRR 16 %. To kaže, da je bolnike ustrezno z 90 mg ticagrelorja dvakrat na dan zdraviti 12 mesecev (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje 54 bolnikov z akutnimi koronarnimi sindromi s ticagrelorjem namesto s klopidogetelom bo preprečilo 1 aterotrombotičen dogodek, zdravljenje 91 bolnikov bo preprečilo 1 kardiovaskularno smrt (glejte sliko 1 in preglednico 4).

Kot kaže, je ta terapevtski učinek ticagrelorja pred klopidogetelom stalen po številnih podskupinah, vključno s telesno maso, spolom, zdravstveno anamnezo sladkorne bolezni, tranzitorno ishemično atako ali nehemoragično možgansko kapjo oz. revaskularizacijo, sočasnimi zdravili (vključno s heparini, zaviralci GpIIb/IIIa in zaviralci protonske črpalke; glejte poglavje 4.5), diagnozo končnega indeksnega dogodka (STEMI, NSTEMI ali nestabilna AP) ter terapevtske poti, nameravane pri randomizaciji (invazivna ali neinvazivna).

Šibko značilno terapevtsko interakcijo so ugotovili z regijo, pri čemer je razmerje ogroženosti (Rog) za primarni opazovani dogodek v korist ticagrelorja v preostalih delih sveta, v korist klopidogetela pa v Severni Ameriki, ki je predstavljala približno 10 % celotne raziskovane populacije (vrednost p za interakcijo = 0,045). Eksploratorne analize so pokazale možno povezavo med odmerkom ASA, tako da je bila opažena manjša učinkovitost ticagrelorja z večanjem odmerkov ASA. Kronični dnevni odmerki ASA ob uporabi ticagrelorja morajo biti od 75 do 150 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Slika 1 kaže oceno tveganja do prvega pojava kateregakoli dogodka v sestavljeni končni točki učinkovitosti.

Slika 1 – Analiza primarnega sestavljenega kliničnega opazovanega dogodka KV smrti, MI in možganske kapi (PLATO)



Ticagrelor je zmanjšal pojavljanje primarnega sestavljenega opazovanega dogodka v primerjavi s klopidogetrelom tako v populaciji z nestabilno angino pektoris/NSTEMI kot s STEMI (preglednica 4). Zdravilo Brilique 90 mg dvakrat na dan je torej mogoče uporabljati skupaj z nizkoodmerno ASA pri bolnikih z AKS (nestabilno angino pektoris, miokardnim infarktom brez dviga ST [NSTEMI]) ali z dvigom ST [STEMI]), vključno s konzervativno zdravljenimi bolniki in bolniki, zdravljenimi s perkutano koronarno intervencijo (PKI) ali obvodno koronarno operacijo.

Preglednica 4. - Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg dvakrat na dan (% bolnikov z dogodkom) n = 9333	Klopidogrel 75 mg enkrat na dan (% bolnikov z dogodkom) n = 9291	ARR^a (%/leto)	RRR^a (%) (95 % IZ)	Vrednost p
KV smrt, MI (izklj. nemi MI) ali možganska kap	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invazivni namen	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Neinvazivni namen	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
KV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (izključujoč nemi MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Možganska kap	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Umrljivost zaradi vseh vzrokov, MI (izklj. nemi MI) ali možganska kap	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
KV smrt, vsi MI, možganska kap, RPI, PI, TIA ali drugi ATD ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Umrljivost zaradi vseh vzrokov	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Potrjena tromboza na opornici	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = absolutno zmanjšanje tveganja RRR = relativno zmanjšanje tveganja = (1 - razmerje ogroženosti) x 100 %.

Negativno RRR pomeni povečanje relativnega tveganja

^bizključujoč nemi MI

^cRPI = resna ponovna ishemija, PI = ponovna ishemija, TIA = tranzitorna ishemična ataka, ATD = arterijski trombotični dogodek. Vsi MI vključujejo neme MI, pri čemer je kot datum dogodka upoštevan datum ugotovitve.

^dnominalna vrednost značilnost; vsi drugi so formalno statistično značilni po vnaprej opredeljenem hierarhičnem testiranju.

Genetska podštudija PLATO

Na podlagi genotipizacije 10.285 bolnikov glede CYP2C19 in ABCB1 v študiji PLATO so analizirali povezanost genotipskih skupin z izidi v študiji PLATO. Genotip CYP2C19 ali ABCB1 ni bistveno vplival na superiornost ticagrelorja v primerjavi s klopidogrelom za zmanjšanje hudih kardiovaskularnih dogodkov. Podobno kot v študij PLATO v celoti se vse hude krvavitve po PLATO med ticagrelorjem in klopidogrelom niso razlikovale, ne glede na genotip CYP2C19 ali ABCB1. Hudih, s CABG nepovezanih krvavitev po PLATO je bilo s ticagrelorjem več kot s klopidogrelom pri bolnikih, ki so imeli izgubo enega ali več funkcijskih alelov CYP2C19, a je bilo podobno kot s klopidogrelom pri bolnikih brez izgube funkcijskega alela.

Kombinirana učinkovitost in varnost skupaj

Kombiniran sestavljeni opazovani dogodek učinkovitosti in varnosti (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt, možganska kap ali "vse hude" krvavitve po opredelitvi PLATO) kaže, da koristi glede učinkovitosti ticagrelorja v primerjavi s klopidogrelom ne odpravijo hudi krvavitveni dogodki (ARR 1,4 %, RRR 8 %, razmerje ogroženosti 0,92, p = 0,0257) v 12 mesecih po akutnem koronarnem sindromu.

Klinična varnost

Holterska podštudija:

Za proučitev pojavljanja ventrikularnih pavz in drugih epizod motenj srčnega ritma so v študiji PLATO opravili holtersko monitorizacijo v podskupini skoraj 3000 bolnikov, od katerih jih je približno 2000 imelo posnetke tako v akutni fazi akutnega koronarnega sindroma kot po enem mesecu. Primarna spremenljivka zanimanja je bil pojav ventrikularnih pavz ≥ 3 sekunde. V akutni fazi je imelo ventrikularne pavze več bolnikov, ki so prejeli ticagrelor (6,0 %), kot tistih, ki so prejeli klopidoogrel (3,5 %); po 1 mesecu sta bila ta deleža 2,2 % in 1,6 % (glejte poglavje 4.4). Porast ventrikularnih pavz v akutni fazi AKS je bil izrazitejši pri bolnikih, ki so dobivali ticagrelor in so imeli anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja (9,2 % v primerjavi s 5,4 % med bolniki brez takšne anamneze; pri bolnikih, ki so dobivali klopidoogrel, 4,0 % pri tistih z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja in 3,6 % pri tistih brez takšne anamneze. Te razlike po enem mesecu ni bilo: s ticagrelorjem 2,0 % med bolniki z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja in 2,1 % pri bolnikih brez takšne anamneze, s klopidoogrelom pa 3,8 % v primerjavi z 1,4 %. S to razliko v tej populaciji bolnikov niso bile povezane kakšne neželene klinične posledice (vključno z vstavitvijo srčnega spodbujevalnika).

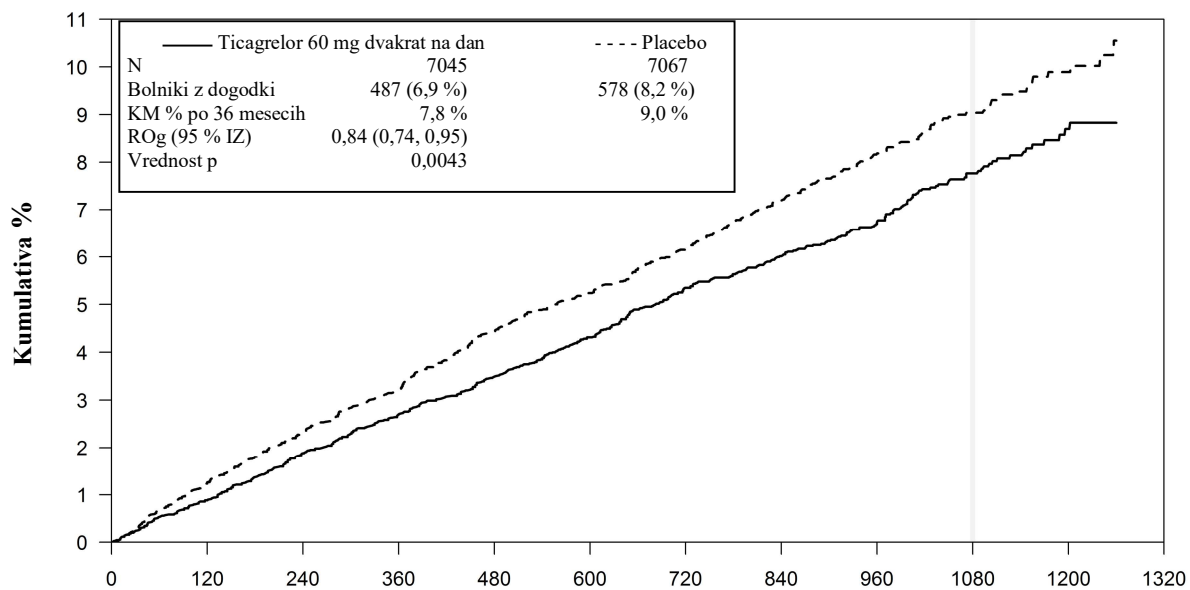
Študija PEGASUS (anamneza miokardnega infarkta)

Študija PEGASUS TIMI-54 je bila z dogodki vodena, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana mednarodna multicentrična študija vzporednih skupin z 21.162 bolniki. Njen namen je bil oceniti preprečevanje aterosklerotičnih dogodkov s ticagrelorjem, uporabljenim v dveh odmerkih (ali 90 mg dvakrat na dan ali 60 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z nizkim odmerkom ASA (75-150 mg), v primerjavi s samo ASA pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta in dodatnimi dejavniki tveganja za aterotrombozo.

Za sodelovanje so bili primerni bolniki, stari 50 let ali več, z anamnezo miokardnega infarkta (od 1 do 3 leta pred randomizacijo) in vsaj enim od naslednjih dejavnikov tveganja za aterotrombozo: starost ≥ 65 let, sladkorna bolezen, ki zahteva zdravljenje, drugi predhodni miokardni infarkt, znaki večžilne bolezni koronarnih arterij ali kronično moteno delovanje ledvic, ki ni v končni fazi.

Bolniki niso bili primerni, če so imeli načrtovano uporabo antagonistov receptorjev P2Y₁₂, dipiridamola, cilostazola ali antikoagulantov med obdobjem študije; če so imeli motnjo strjevanja krvi ali anamnezo ishemične možganske kapi ali intrakranialne krvavitve, tumor osrednjega živčevja ali intrakranialno žilno nepravilnost; če so imeli gastrointestinalno krvavitev v zadnjih 6 mesecih ali večjo operacijo v zadnjih 30 dneh.

Slika 2 - Analiza primarnega sestavljenega kliničnega opazovanega dogodka kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta in možganske kapi (PEGASUS)



	Število ogroženih										
	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

Preglednica 5 - Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti (PEGASUS)

Značilnost	Ticagrelor 60 mg dvakrat na dan + ASA N = 7045			Samo ASA N = 7067		Vrednost p
	Bolniki z dogodki	KM %	ROg (95 % IZ)	Bolniki z dogodki	KM %	
Primarni opazovani dogodek						
Sestavljeni: KV smrt/MI/ možganska kap	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (z)
KV smrt	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
MI	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Možganska kap	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Sekundarni opazovani dogodek						
KV smrt	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Umrljivost zaradi vseh vzrokov	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Razmerje ogroženosti in vrednosti p so izračunani ločeno za ticagrelor v primerjavi z zdravljenjem z ASA samo iz Coxovega modela sorazmernih ogroženosti s terapevtsko skupino kot edino eksplanatorno spremenljivko.

KM odstotek, izračunan po 36 mesecih.

Opomba: števila prvih dogodkov elementov KV smrti, MI in možganske kapi so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštevajo do števila dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku,

(z) označuje statistično značilnost.

IZ = interval zaupanja, KV = kardiovaskularen, ROg = razmerje ogroženosti, KM = Kaplan-Meier, MI = miokardni infarkt, N = število bolnikov.

Shemi s ticagrelorjem 60 mg dvakrat na dan in 90 mg dvakrat na dan v kombinaciji z ASA sta bili za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov (sestavljene opazovani dogodek: kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt in možganska kap) superiorni nad samo ASA z doslednim terapevtskim učinkom med celotnim obdobjem študije. S 60 mg ticagrelorja je bilo RRR 16 % in ARR 1,27 %, z 90 mg ticagrelorja pa je bilo RRR 15 % in ARR 1,19 %.

Profila učinkovitosti 90 mg in 60 mg sta bila sicer podobna, vendar obstajajo dokazi, da ima manjši odmerek boljše prenašanje in varnostne značilnosti, kar zadeva tveganje za krvavitve in dispnejo. Zato je pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta in velikega tveganja za aterotrombotične dogodke za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt in možganska kap) priporočljivo uporabljati le zdravilo Brilique 60 mg dvakrat na dan skupaj z ASA.

Ticagrelor 60 mg dvakrat na dan je v primerjavi s samo ASA značilno zmanjšal primarni sestavljeni opazovani dogodek kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta in možganske kapi. Vsak od elementov je pripomogel k zmanjšanju primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (kardiovaskularna smrt 17 % RRR, miokardni infarkt 16 % RRR in možganska kap 25 % RRR).

RRR za sestavljeni opazovani dogodek od 1. do 360. dne (17 % RRR) in od 361. dne naprej (16 % RRR) je bilo podobno. Podatkov o učinkovitosti in varnosti ticagrelorja po več kot 3 letih podaljšane zdravljenja je malo.

Če so 60 mg ticagrelorja dvakrat na dan uvedli klinično stabilnim bolnikom več kot 2 leti po miokardnem infarktu ali več kot eno leto po prenehanju zdravljenja s predhodnim zaviralcem receptorjev ADP, niso ugotovili koristi (nobenega zmanjšanja primarnega sestavljenega opazovanega dogodka, ki je obsegal kardiovaskularno smrt, miokardni infarkt in možgansko kap, a porast hudih krvavitev) (glejte tudi poglavje 4.2).

Klinična varnost

Delež prekinitve uporabe 60 mg ticagrelorja zaradi krvavitev in dispneje je bil pri bolnikih, starejših od 75 let, večji (42 %) kot pri mlajših bolnikih (razpon: od 23 do 31 %) in razlika v primerjavi s placebom je bila pri bolnikih, starejših od 75 let, več kot 10 % (42 % v primerjavi z 29 %).

Pediatrična populacija

V randomizirani, dvojno slepi študiji vzporednih skupin III. faze (HESTIA 3) je bilo 193 pediatričnih bolnikov (starih od 2 do manj kot 18 let) s srpastocelično anemijo randomiziranih v skupino, ki je prejela placebo, ali v skupino, zdravljeno s ticagrelorjem v odmerkih od 15 mg do 45 mg dvakrat na dan, odvisno od telesne mase. Mediana inhibicije trombocitov v stanju dinamičnega ravnovesja je znašala 35 % tik pred naslednjim odmerkom ticagrelorja in 56 % 2 uri po odmerku.

Pri deležu vazookluzivnih kriz niso opazili koristi zdravljenja s ticagrelorjem v primerjavi s placebom.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Brilique za vse skupine pediatrične populacije pri akutnih koronarnih sindromih (AKS) in anamnezi miokardnega infarkta (MI) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ticagrelor ima linearno farmakokinetiko in izpostavljenost ticagrelorju in njegovemu aktivnemu presnovku (AR-C124910XX) sta približno sorazmerni odmerku do 1260 mg.

Absorpcija

Absorpcija ticagrelorja je hitra in mediani t_{max} je približno 1,5 ure. Glavni presnovek v obtoku, AR-C124910XX, (ki je tudi aktiven) nastane iz ticagrelorja hitro; mediani t_{max} je približno 2,5 ure. Po peroralni uporabi enkratnega odmerka 90 mg ticagrelorja na tešče pri zdravih osebah je C_{max} 529 ng/ml in AUC 3451 ng*h/ml. Razmerje presnovek matična snov je za C_{max} 0,28 in za AUC 0,42. Farmakokinetika ticagrelorja in AR-C124910XX je bila pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta na splošno podobna kot v populaciji z AKS. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize v študiji PEGASUS je bila med uporabo 60 mg ticagrelorja mediana C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 391 ng/ml in AUC 3801 ng*h/ml. Med uporabo 90 mg ticagrelorja je bila C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 627 ng/ml in AUC 6255 ng*h/ml.

Ocenjena povprečna absolutna biološka uporabnost ticagrelorja je bila 36 %. Zaužitje zelo mastnega obroka je povzročilo 21 % povečanje ticagrelorjeve AUC in 22 % zmanjšanje C_{max} aktivnega presnovka, ni pa vplivalo na C_{max} ticagrelorja ali AUC aktivnega presnovka. Te majhne spremembe veljajo za minimalno klinično pomembne, zato je ticagrelor mogoče jemati s hrano ali brez nje. Ticagrelor in aktivni presnovek sta oba substrata P-gp.

Ticagrelor v obliki zdrobljenih tablet, zmešanih z vodo, dan peroralno ali po nazogastrični sondi v želodec, ima podobno biološko uporabnost kot cele tablete, kar zadeva AUC in C_{max} ticagrelorja in njegovega aktivnega presnovka. Začetna izpostavljenost (0,5 in 1 uro po odmerku) pri zdrobljenih tabletah ticagrelorja, zmešanih z vodo, je bila v primerjavi z uporabo celih tablet večja, pozneje (od 2 do 48 ur) pa je bil profil koncentracij na splošno enak.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve ticagrelorja v stanju dinamičnega ravnovesja je 87,5 l. Ticagrelor in njegov aktivni presnovek sta v veliki meri vezana na človeške beljakovine v plazmi (> 99,0 %).

Biotransformacija

CYP3A4 je glavni encim, odgovoren za presnovo ticagrelorja in nastanek aktivnega presnovka; njuna medsebojna delovanja z drugimi substrati CYP3A segajo od aktivacije do zavrtja.

Glavni presnovek ticagrelorja je AR-C124910XX, ki je tudi aktiven, kot je bilo ugotovljeno z vezavo na trombocitni ADP-receptor P2Y₁₂ *in vitro*. Sistemska izpostavljenost aktivnemu presnovku je približno 30 do 40 % tiste, ki je dosežena s ticagrelorjem.

Izločanje

Primarna pot odstranjevanja ticagrelorja je presnova v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega ticagrelorja je povprečni delež izločene radioaktivnosti 84 % (57,8 % v blatu, 26,5 % v urinu). Pojavljanje ticagrelorja in aktivnega presnovka v urinu je bilo za oba manj kot 1 % odmerka. Primarna pot odstranjevanja aktivnega presnovka je najverjetneje z biliarno sekrecijo. Povprečni t_{1/2} je bil približno 7 ur za ticagrelor in 8,5 ure za aktivni presnovek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših osebah (≥ 75 let) z AKS so v primerjavi z mlajšimi s populacijsko farmakokinetično analizo ugotovili večjo izpostavljenost ticagrelorju (približno 25 % za C_{max} in AUC) in njegovemu aktivnemu presnovku. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Pri otrocih s srpastocelično anemijo so na voljo omejeni podatki (glejte poglavji 4.2 in 5.1). V študiji HESTIA 3 so bolnikom, starim od 2 do manj kot 18 let, s telesno maso ≥ 12 do ≤ 24 kg, > 24 do ≤ 48 kg in > 48 kg, dajali ticagrelor v obliki pediatričnih disperzibilnih 15 mg tablet v odmerkih 15, 30 in 45 mg dvakrat na dan. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize se je v stanju dinamičnega ravnovesja povprečna AUC gibala od 1095 ng*h/ml do 1458 ng*h/ml, povprečna C_{max} pa od 143 ng/ml do 206 ng/ml.

Spol

Pri ženskah so v primerjavi z moškimi ugotovili večjo izpostavljenost ticagrelorju in njegovemu aktivnemu presnovku. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bila izpostavljenost ticagrelorju približno 20 % manjša in izpostavljenost njegovemu aktivnemu presnovku približno 17 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi je bila AUC ticagrelorja, uporabljenega v odmerku 90 mg na dan brez dialize, 38 % večja in njegova C_{max} 51 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Podobno povečanje izpostavljenosti so opažali v primeru uporabe ticagrelorja tik pred dializo (AUC 49 % in C_{max} 61 %); to kaže, da se ticagrelor ne dializira. Izpostavljenost aktivnemu presnovku se je povečala v manjši meri (AUC 13-14 % in C_{max} 17-36 %). Učinek ticagrelorja na zavrtje agregacije trombocitov (IPA-inhibition of platelet aggregation) pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ni bil odvisen od dialize in je bil podoben kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter je bila C_{max} 12 % večja in AUC 23 % večja kot pri usklajenih zdravih preiskovancih, a je bil IPA učinek ticagrelorja v eni in drugi skupini podoben. Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Ticagrelor ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Farmakokinetičnih podatkov za bolnike z zmerno okvaro jeter ni. Bolniki z zmernim ali hudim izhodiščnim zvišanjem enega ali več jetrnih funkcijskih testov so imeli koncentracijo ticagrelorja v plazmi v povprečju podobno ali rahlo višjo kot tisti brez izhodiščnih zvišanj. Bolnikom z zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Etnična pripadnost

Bolniki azijskega porekla imajo 39 % večjo povprečno biološko uporabnost kot bolniki-belci. Bolniki, ki so se opredelili za črnce, so imeli 18 % manjšo biološko uporabnost ticagrelorja kot bolniki-belci. V kliničnih farmakoloških študijah je bila izpostavljenost (C_{max} in AUC) ticagrelorju pri japonskih preiskovancih približno 40 % večja (20 % večja po korekciji za telesno maso) kot pri belcih. Pri bolnikih, ki so se sami opredelili za hispano- ali latinoameričane, je bila izpostavljenost podobna kot pri belcih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za ticagrelor in njegov glavni presnovek na podlagi običajnih študij varnostne farmakologije, toksičnosti enkratnih in ponavljajočih se odmerkov in genotoksičnega potenciala niso pokazali nesporejmljivega tveganja neželenih učinkov za človeka.

Pri več živalskih vrstah so ob klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti opazili draženje prebavil (glejte poglavje 4.8).

Pri podganjih samicah je ticagrelor v velikih odmerkih spremljala večja incidenca tumorjev maternice (adenokarcinomov) in večja incidenca adenomov jeter. Mehanizem nastanka tumorjev maternice je verjetno hormonsko neravnovesje, ki lahko pri podganah povzroči tumorje. Mehanizem nastanka jetrnih adenomov je verjetno posledica za glodalce specifične encimske indukcije v jetrih. Zato ni verjetno, da bi bili izsledki o kancerogenosti pomembni za človeka.

Pri podganah so pri odmerkih, toksičnih za samice opazili manjše razvojne nepravilnosti (varnostna meja 5,1). Pri kuncih so opazili rahel zaostanek jetrne zrelosti in razvoja okostja pri plodovih samic, ki so dobivale velike odmerke brez toksičnih učinkov na samice (varnostna meja 4,5).

Študije na podganah in kuncih so pokazale reproduktivne toksične učinke z rahlo zmanjšanim porastom telesne mase samic, manjšo viabilnostjo novoskotenih mladičev, manjšo telesno maso ob skotitvi ter upočasnjeno rast. Ticagrelor je pri podganjih samicah povzročil neredne cikle (večinoma podaljšane), ni pa vplival na celotno plodnost podganjih samcev ali samic. Farmakokinetične študije z radioaktivno označenim ticagrelorjem so pokazale, da se matična spojina in njeni presnovki izločajo v mleku podgan (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
magnezijev stearat (E470b)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
hidroksipropilceluloza (E463)

Obloga tablete

titanov dioksid (E171)
črni železov oksid (E172)
rdeči železov oksid (E172)
makrogol 400
hipromeloza (E464)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Prosojen pretisni omot (s simboloma sonce/mesec) iz PVC-PVDC/Al z 10 tabletami; škatle s 60 tabletami (6 pretisnih omotov) in s 180 tabletami (18 pretisnih omotov).
- Prosojen koledarski pretisni omot (s simboloma sonce/mesec) iz PVC-PVDC/Al s 14 tabletami; škatle s 14 tabletami (1 pretisni omot), 56 tabletami (4 pretisni omoti) in 168 tabletami (12 pretisnih omotov).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/10/655/007-011

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03 december 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 17 julij 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02.09.2021

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Brilique 90 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg ticagrelorja. Zdravilo Brilique vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta (tableta)

Okrogla, bikonveksna rumena tableta z oznako "90" nad "T" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Brilique je sočasno z acetilsalicilno kislino (ASA) indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z

- akutnimi koronarnimi sindromi (AKS) ali
- anamnezo miokardnega infarkta in velikim tveganjem za pojav aterotrombotičnega dogodka (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Brilique, morajo vsak dan vzeti tudi majhen vzdrževalni odmerek ASA (75-150 mg), če ta ni izrecno kontraindicirana.

Akutni koronarni sindromi

Zdravljenje z zdravilom Brilique je treba začeti z enim 180-mg polnilnim odmerkom (dve tableti po 90 mg) in ga nadaljevati z 90 mg dvakrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Brilique 90 mg je pri bolnikih z AKS priporočljivo nadaljevati 12 mesecev, razen če je prenehanje z zdravljenjem klinično indicirano (glejte poglavje 5.1).

Anamneza miokardnega infarkta

60 mg zdravila Brilique dvakrat na dan je priporočen odmerek, če je potrebno podaljšano zdravljenje pri bolnikih, ki imajo anamnezo miokardnega infarkta vsaj eno leto in veliko tveganje za aterotrombotične dogodke (glejte poglavje 5.1) Zdravljenje se lahko pri bolnikih z ASA in velikim tveganjem za aterotrombotične dogodke začne brez prekinitve kot nadaljevalno zdravljenje po začetnem enoletnem zdravljenju z 90 mg zdravila Brilique ali drugim zaviralcem receptorjev adenozinodifosfata (ADP). Zdravljenje se lahko začne tudi do 2 leti po miokardnem infarktu ali v enem letu po prenehanju predhodnega zdravljenja z zaviralcem receptorjev ADP. Podatkov o učinkovitosti in varnosti ticagrelorja po več kot 3 letih podaljšane zdravljenja je malo.

Če je potreben prehod, je treba prvi odmerek zdravila Brilique dati 24 ur po zadnjem odmerku drugega antiagregacijskega zdravila.

Izpuščen odmerek

Izogibati se je treba tudi izpuščanju odmerkov. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Brilique, naj vzame le eno tableto (svoj naslednji odmerek) ob predvidenem času.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Ticagrelor ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter in njegova uporaba pri teh bolnikih je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). O bolnikih z zmerno okvaro jeter je na voljo le malo podatkov. Prilagoditev odmerka ni potrebna, a je ticagrelor treba uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ticagrelorja nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 18 let. Ticagrelor ni namenjen za uporabo pri otrocih s srpastocelično anemijo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Brilique se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Bolniki, ki tablete/tablet ne morejo pogoltniti cele/celih, lahko tablete zdrobijo v droben prašek, ki ga zmešajo s pol kozarca vode in takoj popijejo. Kozarec morajo nato splakniti z dodatnega pol kozarca vode in to vodo popiti. Tako pripravljeno mešanico se lahko daje tudi po nazogastrični sondi (CH8 ali več). Pomembno je, da se nazogastrično sondo po dajanju mešanice spere z vodo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.8).
- Aktivna patološka krvavitev.
- Anamneza intrakranialne krvavitve (glejte poglavje 4.8).
- Huda okvara jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).
- Sočasna uporaba ticagrelorja z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. s ketokonazolom, klaritromicinom, nefazadonom, ritonavirjem ali atazanavirjem), ker lahko bistveno poveča izpostavljenost ticagrelorju (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje krvavitev

Uporabo ticagrelorja je treba pri bolnikih z večjim tveganjem krvavitev pretehtati v primerjavi s koristmi preprečevanja aterotrombotičnih dogodkov (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Če je ticagrelor klinično indiciran, ga je treba previdno uporabljati v naslednjih skupinah bolnikov:

- Bolniki, nagnjeni h krvavitvam (npr. zaradi nedavne poškodbe, nedavne operacije, koagulacijskih motenj, aktivne ali nedavne gastrointestinalne krvavitve) ali tisti, ki imajo povečano tveganje za poškodbo. Uporaba ticagrelorja je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno patološko krvavitvijo, bolnikih z anamnezo intrakranialne krvavitve in bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).
- Bolniki, sočasno zdravljeni z zdravili, ki lahko povečajo tveganje krvavitev (npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), peroralni antikoagulantni in/ali fibrinolitiki) v 24 urah od uporabe ticagrelorja.

Transfuzija trombocitov pri zdravih prostovoljcih ni odpravila antiagregacijskega učinka ticagrelorja in ni verjetno, da bi klinično koristila bolnikom s krvavitvijo. Sočasna uporaba ticagrelorja z dezmpresinom ni skrajšala standardiziranega časa krvavitve ("template bleeding time"), zato ni verjetno, da bi bil dezmpresin učinkovit za obvladovanje kliničnih krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Antifibrinolitično zdravljenje (aminokaprojska kislina ali traneksaminska kislina) in/ali zdravljenje z rekombinantnim faktorjem VIIa lahko povečajo hemostazo. Uporaba ticagrelorja se lahko nadaljuje, ko je vzrok krvavitve ugotovljen in obvladan.

Operacija

Bolnikom je treba naročiti, da morajo pred načrtovanjem kakršnekoli operacije in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo, zdravniku ali zobozdravniku povedati, da jemljejo ticagrelor.

Bolniki z obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG) so imeli v študiji PLATO s ticagrelorjem več krvavitev kot s klopido-grelom, če so prenehali z jemanjem ticagrelorja 1 dan pred operacijo, toda podoben delež hujših krvavitev kot med uporabo klopido-grela, če se je zdravljenje končalo 2 dni ali več pred operacijo (glejte poglavje 4.8). Če ima bolnik predvideno elektivno operacijo in antiagregacijski učinek ni zaželen, je treba uporabo ticagrelorja prekiniti 5 dni pred operacijo (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s predhodno možgansko kapjo

Bolniki z AKS in predhodno ishemično možgansko kapjo lahko prejemajo zdravljenje s ticagrelorjem do 12 mesecev (študija PLATO).

Študija PEGASUS ni vključila bolnikov z anamnezo miokardnega infarkta s predhodno ishemično možgansko kapjo. Ker podatkov o več kot enoletnem zdravljenju ni, zdravila pri teh bolnikih ni priporočljivo uporabljati.

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba ticagrelorja kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Izkušenj s ticagrelorjem pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je malo, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s tveganjem bradikardnih dogodkov

Holtersko spremljanje EKG je med uporabo ticagrelorja pokazalo večjo pogostnost večinoma asimptomatskih ventrikularnih pavz kot med uporabo klopido-grela. V glavno študijo varnosti in učinkovitosti ticagrelorja niso bili vključeni bolniki s tveganjem bradikardnih dogodkov (npr. bolniki brez srčnega spodbujevalnika in z boleznijo sinusnega vozla, AV-blokom 2. ali 3. stopnje ali sinkopo zaradi bradikardije). Zato je treba ticagrelor zaradi omejenih kliničnih izkušenj pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Poleg tega je potrebna previdnost, če je ticagrelor uporabljen skupaj z zdravili, ki povzročajo bradikardijo. Vendar pa v preskušanju PLATO po sočasni uporabi z enim ali več zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (npr. 96 % antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, 33 % zaviralca kalcijevih kanalčkov diltiazem in verapamil ter 4 % digoksin) niso ugotovili klinično pomembnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

V holterski podštudiji PLATO je imelo med akutno fazo AKS ventrikularne pavze, ≥ 3 sekund, več bolnikov, ki so dobivali ticagrelor, kot bolnikov, ki so dobivali klopido-grel. Povečanje števila holtersko ugotovljenih ventrikularnih pavz je bilo med uporabo ticagrelorja v primerjavi s klopido-grelom pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem v akutni fazi AKS večje kot v celotni študijski populaciji, ne pa tudi po enem mesecu. S to razliko v tej populaciji bolnikov niso bile povezane kakšne neželene klinične posledice (vključno s sinkopo ali vstavitvijo srčnega spodbujevalnika) (glejte poglavje 5.1).

Dispneja

Dispneja je bila opisana pri bolnikih, zdravljenih s ticagrelorjem. Dispneja je po navadi blaga do zmerna in pogosto mine, ne da bi bilo treba zdravljenje prekiniti. Bolniki z astmo/kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) imajo med uporabo ticagrelorja večje absolutno tveganje dispneje (glejte poglavje 4.8). Ticagrelor je treba previdno uporabljati pri bolnikih z astmo in/ali KOPB. Mehanizem ni razjasnjen. Primere novonastale, dolgotrajne ali poslabšane dispneje je treba povsem raziskati; če je bolnik ne prenaša, je treba zdravljenje s ticagrelorjem končati. Za dodatne podrobnosti glejte poglavje 4.8.

Centralna spalna apneja

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli ticagrelor, poročali o centralni spalni apneji vključno s Cheyne-Stokesovim dihanjem. Če obstaja sum na centralno spalno apnejo, je potrebno razmisliti o nadaljnji klinični oceni.

Zvišanje kreatinina

Med zdravljenjem s ticagrelorjem se koncentracija kreatinina lahko poveča. Mehanizem tega ni razjasnjen. Delovanje ledvic je treba preverjati v skladu z običajno medicinsko prakso. Bolnikom z AKS je delovanje ledvic priporočljivo preveriti tudi en mesec po uvedbi zdravljenja s ticagrelorjem. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom, starim ≥ 75 let, bolnikom z zmerno/hudo okvaro ledvic in tistim, ki sočasno prejemajo antagoniste receptorjev angiotenzina.

Zvišanje sečne kisline

Med zdravljenjem s ticagrelorjem se lahko pojavi hiperurikemija (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo hiperurikemije ali uričnega artritisa. Iz previdnosti zato ticagrelorja ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z urično nefropatijo.

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Zelo redko so med uporabo ticagrelorja poročali o trombotični trombocitopenični purpuri (TTP). Značilni zanjo sta trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, ki ju spremljajo nevrološke spremembe, moteno delovanje ledvic ali zvišana telesna temperatura. TTP je lahko življenjsko nevarna in zahteva takojšnje zdravljenje, vključno s plazmaferezo.

Vpliv na preiskave delovanja trombocitov za diagnosticiranje s heparinom povzročene trombocitopenije (HIT – heparin induced thrombocytopenia)

Pri preiskavi s heparinom povzročene aktivacije trombocitov (HIPA – heparin induced platelet activation), ki se uporablja za diagnosticiranje HIT, protitrombocitni faktor 4/heparinska protitelesa v bolnikovem serumu aktivirajo trombocite zdravih darovalcev v prisotnosti heparina.

Pri bolnikih, ki so prejeli ticagrelor, so poročali o lažno negativnih rezultatih preiskave delovanja trombocitov (to vključuje preiskavo HIPA, a morda ni omejeno le nanjo) za diagnosticiranje HIT. To je povezano z zavrtjem receptorja P2Y₁₂ na trombocitih zdravega darovalca v tej preiskavi zaradi prisotnosti ticagrelorja v bolnikovem serumu/plazmi. Za interpretacijo preiskave delovanja trombocitov v okviru diagnosticiranja HIT mora biti znan podatek o sočasnem zdravljenju s ticagrelorjem.

Pri bolnikih, ki se jim pojavi HIT, je treba oceniti korist in tveganje nadaljnega zdravljenja s ticagrelorjem, pri tem je treba upoštevati tako protrombotično stanje HIT kot večje tveganje za krvavitve med sočasnim antikoagulantnim zdravljenjem in zdravljenjem s ticagrelorjem.

Drugo

Glede na razmerje med vzdrževalnim odmerkom ASA in relativno učinkovitostjo ticagrelorja v primerjavi s klopidogrelom, ugotovljeno v študiji PLATO, sočasna uporaba ticagrelorja in visokega vzdrževalnega odmerka ASA (> 300 mg) ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Prezgodnje prenehanje

Prezgodnje prenehanje uporabe kateregakoli antiagregacijskega zdravila, tudi zdravila Brilique, lahko poveča tveganje kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta ali možganske kapi zaradi njihove osnovne bolezni. Zato se je treba izogniti prezgodnjemu prenehanju zdravljenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ticagrelor je v prvi vrsti substrat CYP3A4 in blago zavira CYP3A4. Ticagrelor je tudi substrat P-glikoproteina (P-gp) in šibek zaviralec P-gp in lahko poveča izpostavljenost substratom P-gp.

Učinki zdravil in drugih snovi na ticagrelor

Zaviralci CYP3A4

- *Močni zaviralci CYP3A4* – Sočasna uporaba ketokonazola in ticagrelorja je povečala C_{max} ticagrelorja za 2,4-krat in njegovo AUC za 7,3-krat. C_{max} aktivnega presnovka se je zmanjšala za 89 % in njegova AUC za 56 %. Pričakovati je mogoče, da drugi močni zaviralci CYP3A4 (klaritromicin, nefazadon, ritonavir ali atazanavir) vplivajo podobno, zato je sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 s ticagrelorjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
- *Zmerni zaviralci CYP3A4* – Sočasna uporaba diltiazema in ticagrelorja je povečala C_{max} ticagrelorja za 69 % in njegovo AUC do 2,7-krat; C_{max} aktivnega presnovka se je zmanjšala za 38 %, njegova AUC pa se ni spremenila. Ticagrelor ni vplival na koncentracijo diltiazema v plazmi. Pričakovati je mogoče, da drugi zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin in flukonazol) vplivajo podobno in se jih prav tako lahko uporablja hkrati s ticagrelorjem.
- Po vsakodnevem zaužitju večjih količin grenivkinega soka (3x200 ml) je bilo opaženo 2 kratno povečanje izpostavljenosti ticagrelorju. Za večino bolnikov ni pričakovati, da bi bila ta stopnja povečane izpostavljenosti klinično pomembna.

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba rifampicina in ticagrelorja je zmanjšala C_{max} ticagrelorja za 73 % in njegovo AUC za 86 %. C_{max} aktivnega presnovka se ni spremenila, njegova AUC pa se je zmanjšala za 46 %. Pričakovati je, da drugi induktorji CYP3A (npr. fenitoin, karbamazepin in fenobarbital) prav tako zmanjšajo izpostavljenost ticagrelorju. Sočasna uporaba ticagrelorja z močnimi induktorji CYP3A lahko zmanjša izpostavljenost ticagrelorju in njegovo učinkovitost, zato njihova sočasna uporaba s ticagrelorjem ni priporočljiva.

Ciklosporin (zaviralec P-gp in CYP3A4)

Sočasna uporaba ciklosporina (600 mg) in ticagrelorja je povečala C_{max} ticagrelorja za 2,3-krat in njegovo AUC za 2,8-krat. V prisotnosti ciklosporina se je AUC aktivnega presnovka povečala za 32 %, njegova C_{max} pa se je zmanjšala za 15 %.

Ni podatkov o sočasni uporabi ticagrelorja z drugimi učinkovinami, ki so prav tako močni zaviralci P-gp in zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. verapamil, kinidin) in lahko prav tako povečajo izpostavljenost ticagrelorju. Če se hkrati uporabi ni mogoče izogniti, mora biti sočasno zdravljenje previdno.

Drugo

Klinične farmakološke študije medsebojnega delovanja so pokazale, da sočasna uporaba ticagrelorja s heparinom, enoksaparinom in ASA ali dezmopresinom ni vplivala na farmakokinetiko ticagrelorja ali aktivnega presnovka; prav tako v primerjavi s ticagrelorjem ni vplivala na agregacijo trombocitov, izzvano z ADP. Če so klinično indicirana zdravila, ki vplivajo na hemostazo, jih je treba v kombinaciji s ticagrelorjem uporabljati previdno.

Pri bolnikih z AKS, ki so prejeli morfin, so opazili zopazneno in zmanjšano izpostavljenost peroralnim zaviralcem P2Y₁₂, vključno s ticagrelorjem in njegovimi aktivnimi presnovki (35-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti ticagrelorju). To medsebojno delovanje je morda posledica zmanjšane motilitete prebavil in velja tudi za druge opioide. Klinični pomen tega ni znan, a podatki kažejo na možnost manjše učinkovitosti ticagrelorja pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ticagrelor in morfin. Pri tistih bolnikih z AKS, pri katerih se uporabi morfina ni mogoče izogniti, hitro zavrtje P2Y₁₂ pa je ključnega pomena, pride v poštev parenteralna uporaba zaviralca P2Y₁₂.

Učinki ticagrelorja na druga zdravila

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A4

- *Simvastatin* – Sočasna uporaba ticagrelorja in simvastatina je povečala C_{\max} simvastatina za 81 % in njegovo AUC za 56 %; C_{\max} simvastatinske kisline je povečala za 64 % in njeno AUC za 52 %, pri nekaterih posameznikih pa so bila povečanja 2- do 3-kratna. Sočasna uporaba ticagrelorja in več kot 40 mg simvastatina na dan lahko povzroči neželene učinke simvastatina in jo je treba pretehtati glede na možne koristi. Simvastatin ni vplival na koncentracijo ticagrelorja v plazmi. Ticagrelor morda podobno vpliva na lovastatin. Sočasna uporaba ticagrelorja z odmerki simvastatina ali lovastatina, večjimi od 40 mg, ni priporočljiva.
- *Atorvastatin* – Sočasna uporaba atorvastatina in ticagrelorja je povečala C_{\max} atorvastatinske kisline za 23 % in njeno AUC za 36 %. Podobna povečanja AUC in C_{\max} so ugotovili za vse presnovke atorvastatina. Ta povečanja ne veljajo za klinično pomembna.
- Podobnega učinka drugih statinov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ni mogoče izključiti. Bolniki, ki so v študiji PLATO dobivali ticagrelor, so jemali različne statine; pri 93 % kohorte PLATO, ki je jemala ta zdravila, ni bilo nobenih pomislekov v zvezi z varnostjo statinov.

Ticagrelor blago zavira CYP3A4. Sočasna uporaba ticagrelorja in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (tj. cisaprida ali alkaloidov ergot) ni priporočljiva, ker ticagrelor lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom.

Substrati P-gp (vključno z digoksinom, ciklosporinom)

Sočasna uporaba ticagrelorja je povečala C_{\max} digoksina za 75 % in njegovo AUC za 28 %. Sočasna uporaba ticagrelorja je povečala povprečno najmanjšo koncentracijo digoksina za približno 30 %, nekatera individualna največja povečanja pa so segala do 2-krat. C_{\max} in AUC ticagrelorja in njegovega aktivnega presnovka se v prisotnosti digoksina nista spremenili. Zato je med sočasno uporabo ticagrelorja in zdravil, ki so odvisna od P-gp in imajo ozek terapevtski indeks (kakršno je digoksin), priporočljiv ustrezen klinični in/ali laboratorijski nadzor (glejte poglavje 4.4).

Ticagrelor ni vplival na koncentracijo ciklosporina v krvi. Vpliv ticagrelorja na druge substrate P-gp ni raziskan.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C9

Sočasna uporaba ticagrelorja in tolbutamida ni spremenila plazemske koncentracije enega ali drugega zdravila. To kaže, da ticagrelor ne zavira CYP2C9 in tako ni verjetno, da bi spremenil presnovo drugih zdravil, npr. varfarina in tolbutamida, s CYP2C9.

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba ticagrelorja ter levonorgestrela in etinilestradiola je povečala izpostavljenost etinilestradiolu za približno 20 %, farmakokinetike levonorgestrela pa ni spremenila. Med sočasno uporabo levonorgestrela in etinilestradiola s ticagrelorjem ni pričakovati klinično pomembnega vpliva na učinkovitost peroralnih kontraceptivov.

Zdravila, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo

Zaradi pojavljanja ventrikularnih pavz in bradikardije, ki so večinoma asimptomatske, je previdnost potrebna pri uporabi ticagrelorja sočasno z zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (glejte poglavje 4.4). Vendar pa v preskušanju PLATO po sočasni uporabi z enim ali več zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (npr. 96 % antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, 33 % zaviralca kalcijevih kanalčkov diltiazem in verapamil ter 4 % digoksin) niso ugotovili klinično pomembnih neželenih učinkov.

Druga sočasna zdravila

V kliničnih študijah so ticagrelor pogosto uporabljali z ASA, zaviralci protonske črpalke, statini, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci receptorjev angiotenzina, kot je bilo potrebno za dolgotrajno zdravljenje sočasnih bolezni, kratkotrajno pa tudi s heparinom, nizkomolekularnim heparinom in intravenskimi zaviralci GpIIb/IIIa (glejte poglavje 5.1). Znakov klinično pomembnega neželenega medsebojnega delovanja s temi zdravili niso opazili.

Sočasna uporaba ticagrelorja s heparinom, enoksaparinom ali dezmopresinom ni vplivala na aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTT), aktivirani koagulacijski čas (ACT) ali teste faktorja Xa. Toda zaradi možnih farmakodinamičnih medsebojnih delovanj je med sočasno uporabo ticagrelorja in zdravil, ki vplivajo na hemostazo, potrebna previdnost.

Zaradi poročil o kožnih krvavitvenih motnjah med uporabo selektivnih zaviralcev prevzema serotonina, (npr. paroksetina, sertralina in citaloprama) je pri sočasni uporabi selektivnih zaviralcev serotonina in ticagrelorja potrebna previdnost, ker lahko poveča tveganje krvavitev.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s ticagrelorjem za preprečitev nosečnosti uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

Nosečnost

O uporabi ticagrelorja pri nosečnicah podatkov ni ali jih je malo. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Ticagrelorja ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Farmakodinamski in toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se ticagrelor in njegovi aktivni presnovki izločajo v materinem mleku (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitvev/prenehanje zdravljenja s ticagrelorjem, upošteva je koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Ticagrelor pri živalih ni vplival na moško ali žensko plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ticagrelor nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem s ticagrelorjem so poročali o omotici in zmedenosti. Bolniki, pri katerih se pojavita ta dva simptoma, naj bodo zato previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostne značilnosti ticagrelorja so ocenili v dveh velikih preskušanjih izidov 3. faze (PLATO in PEGASUS), ki sta zajeli več kot 39.000 bolnikov (glejte poglavje 5.1).

V preskušanju PLATO je bila incidenca prekinitvev zaradi neželenih učinkov med bolniki s ticagrelorjem večja (7,4 %) kot s klopidoogrelom (5,4 %). V preskušanju PEGASUS je bila incidenca prekinitvev zaradi neželenih učinkov med bolniki s ticagrelorjem večja kot med tistimi, ki so prejeli samo ASA (16,1 % s 60 mg ticagrelorja in 8,5 % s samo ASA). Najpogosteje opisana neželena učinka pri bolnikih, zdravljenih s ticagrelorjem, sta bila krvavitev in dispneja (glejte poglavje 4.4).

Pregledni seznam neželenih učinkov

Po študijah s ticagrelorjem ali na podlagi poročil iz obdobja trženja so ugotovili naslednje neželene učinke (preglednica 1).

Neželeni učinki so naštetni po MedDRA organskih sistemih (System Organ Class - SOC). Pri vsakem posameznem organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po kategoriji pogostnosti. Kategorije pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 1 – Neželeni učinki po pogostnosti in organskih sistemih

Organski sistem Razvrstitev	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
<i>Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)</i>			tumorske krvavitve ^a	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	krvavitve zaradi bolezni krvi ^b			trombotična trombocitopenična purpura ^c
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost, vključno z angioedemom ^c	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hiperurikemija ^d	protin/protinski artritis		
<i>Psihiatrične motnje</i>			zmedenost	
<i>Bolezni živčevja</i>		omotica, sinkopa, glavobol	intrakranialna krvavitev ^m	
<i>Očesne bolezni</i>			očesna krvavitev ^e	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>		vrtočlavlava	krvavitev v ušesu	
<i>Žilne bolezni</i>		hipotenzija		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	dispneja	krvavitev v dihalih ^f		
<i>Bolezni prebavil</i>		gastrointestinalna krvavitev ^g , driska, navzea, dispepsija, zaprtost	retroperitonealna krvavitev	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		podkožne ali kožne krvavitve ^h , izpuščaji, srbenje		
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			krvavitev v mišice ⁱ	
<i>Bolezni sečil</i>		krvavitev v sečilih ^j		
<i>Motnje reprodukcije in dojk</i>			krvavitve v reproduktivnih organih ^k	
<i>Preiskave</i>		zvišanje kreatinina v krvi ^d		

Organski sistem Razvrstitev	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih		krvavitev po posegu, travmatska krvavitev ^l		

^a npr. krvavitev iz raka sečnega mehurja, raka želodca, raka kolona

^b npr. večja nagnjenost k podplutbam, spontanim hematomom, hemoragični diatezi

^c Ugotovljeni med uporabo po prihodu zdravila na trg

^d Pogostnosti na podlagi laboratorijskih opažanj (Zvišanje sečne kisline na > zgornjo normalno mejo od izhodiščne vrednosti pod referenčnim območjem ali znotraj njega. Zvišanje kreatinina za > 50 % od izhodiščne vrednosti.) in ne groba poročana pogostnost neželenih dogodkov.

^e npr. veznična, mrežnična, znotrajočesna krvavitev

^f npr. epistaksa, hemoptiza

^g npr. krvavitev dlesni, rektalna krvavitev, krvavitev želodčnega ulkusa

^h npr. ekhimoze, koža krvavitev, petehije

ⁱ npr. hemartroza, krvavitev v mišice

^j npr. hematurija, hemoragični cistitis

^k npr. krvavitev iz nožnice, hematospermija, pomenopavzalna krvavitev

^l npr. kontuzija, travmatski hematoma, travmatska krvavitev

^m tj. spontana, s posegom povezana ali travmatska intrakranialna krvavitev

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Izsledki o krvavitvah v študiji PLATO

Celotne rezultate deležev krvavitev v študiji PLATO prikazuje preglednica 2.

Preglednica 2. - Analiza vseh dogodkov, povezanih s krvavitvami, Kaplan-Meierjeve ocene po 12 mesecih (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg dvakrat na dan n = 9235	Klopidogrel n = 9186	Vrednost p*
PLATO vse hude	11,6	11,2	0,4336
PLATO hude s smrtnim izidom/smrtno nevarne	5,8	5,8	0,6988
PLATO hude, nepovezane s CABG	4,5	3,8	0,0264
PLATO hude, nepovezane s postopki	3,1	2,3	0,0058
PLATO vse hude in blage	16,1	14,6	0,0084
PLATO hude in blage, nepovezane s postopki	5,9	4,3	<0,0001
Hude po opredelitvi TIMI	7,9	7,7	0,5669
Hude in blage po opredelitvi TIMI	11,4	10,9	0,3272

Opredežitve kategorij krvavitev:

Huda krvavitev s smrtnim izidom/smrtno nevarna krvavitev: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina > 50 g/l ali transfuzijo ≥ 4 enot eritrocitov, ali s smrtnim izidom, ali intrakranialna, ali intraperikardialna s tamponado srca, ali s hipovolemičnim šokom ali hudo hipotenzijo, ki zahteva uporabo presorjev ali operacijo.

Hude druge: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina 30-50 g/l ali transfuzijo 2-3 enot eritrocitov, ali povzroči pomembno okvaro.

Blaga krvavitev: Zahteva medicinsko posredovanje za ustavitev ali zdravljenje krvavitve.

Huda krvavitev po TIMI: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina > 50 g/l ali intrakranialna krvavitev.

Blaga krvavitev po TIMI: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina 30-50 g/l.

*Vrednost p je izračunana iz Coxovega modela sorazmernih tveganj s terapevtsko skupino kot edino eksplanatarno spremenljivko.

Ticagrelor in klopidogrel se nista razlikovala po deležih hudih krvavitev s smrtnim izidom/smrtno nevarnih krvavitvah po PLATO, vseh hudih krvavitev po PLATO, hudih krvavitev po TIMI in blagih krvavitev po TIMI (preglednica 2). Med uporabo ticagrelorja pa se je pojavilo več hudih + blagih

krvavitev po PLATO kot med uporabo klopidogetela. Malo bolnikov v PLATO je imelo krvavitve s smrtnim izidom: 20 (0,2 %) pri ticagrelorju in 23 (0,3 %) pri klopidogetelu (glejte poglavje 4.4).

Starost, spol, telesna masa, rasa, geografska regija, sočasne bolezni, sočasna zdravljenja in zdravstvena anamneza, vključno s predhodno možgansko kapjo ali tranzitorno ishemično atako, niso bili napovedniki ne vseh in ne s postopki nepovezanih krvavitev po PLATO. Tako niso identificirali nobene posebne skupine s tveganjem kakšne podskupine krvavitev.

Krvavitve, povezane z obvodno operacijo koronarnih arterij:

V študiji PLATO je imelo hude krvavitve s smrtnim izidom/smrtno nevarne krvavitve po merilih PLATO 42 % od 1584 bolnikov (12 % kohorte), ki jim je bila narejena obvodna operacija koronarnih arterij (CABG); med terapevtskima skupinama ni bilo razlik. S CABG povezana krvavitve s smrtnim izidom se je pojavila pri 6 bolnikih v vsaki terapevtski skupini (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve, nepovezane z obvodno operacijo koronarnih arterij in nepovezane s postopki:

Ticagrelor in klopidogetel se nista razlikovala po hudih krvavitvah s smrtnim izidom/smrtno nevarnih krvavitvah (po opredelitvi PLATO), nepovezanih s CABG, toda vse hude po opredelitvi PLATO, hude po TIMI ter hude + blage po TIMI pa so bile s ticagrelorjem pogostejše. Tudi po izločitvi vseh s postopki povezanih krvavitev je bilo, podobno, več krvavitev s ticagrelorjem kot s klopidogetelom (preglednica 2). Prekinitve zdravljenja zaradi krvavitev, nepovezanih s postopki, so bile s ticagrelorjem pogostejše (2,9 %) kot s klopidogetelom (1,2 %, $p < 0,001$).

Intrakranialna krvavitve:

S ticagrelorjem je bilo več intrakranialnih krvavitev, nepovezanih s postopki ($n = 27$ krvavitev pri 26 bolnikih, 0,3 %) kot s klopidogetelom ($n = 14$ krvavitev, 0,2 %); od teh je bilo smrtnih 11 krvavitev s ticagrelorjem in 1 s klopidogetelom. Ni bilo razlik v vseh krvavitvah s smrtnim izidom.

Izsledki o krvavitvah v študiji PEGASUS

Skupni izidi dogodkov, povezanih s krvavitvami, v študiji PEGASUS so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3 – Analiza vseh dogodkov, povezanih s krvavitvami, Kaplan-Meierjeve ocene po 36 mesecih (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg dvakrat na dan + ASA N = 6958		Samo ASA N = 6996	
Opazovani dogodki varnosti	KM %	Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	KM %	Vrednost p
Kategorije krvavitev, opredeljene po TIMI				
Hude po TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	< 0,0001
Smrtne	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
IKK	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Druge hude po TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	< 0,0001
Hude ali blage po TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	< 0,0001
Hude ali blage po TIMI s potrebo po medicinski oskrbi:	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	< 0,0001
Kategorije krvavitev, opredeljene po PLATO				
Hude po PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	< 0,0001
Smrtne/smrtno nevarne	2,4	2,38	1,1	< 0,0001

		(1,73, 3,26)		
Druge hude po PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	< 0,0001
Hude ali blage po PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	< 0,0001

Opredelitve kategorij krvavitev:

Hude po TIMI: Krvavitev s smrtnim izidom ALI katera koli intrakranialna krvavitev ALI klinični znaki krvavitve z znižanjem hemoglobina (Hgb) za ≥ 50 g/l ali, če Hgb ni na voljo, znižanje hematokrita (Ht) za 15 %.

Smrtne: Krvavitev, ki je neposredno povzročila smrt v 7 dneh.

IKK: Intrakranialna krvavitev.

Druge hude po TIMI: Hude krvavitve po TIMI, ki niso IKK in brez smrtnega izida.

Blage po TIMI: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina od 30 do 50 g/l

TIMI s potrebo po medicinski oskrbi: Zahteva ukrepanje ALI povzroči sprejem v bolnišnico ALI zahteva ovrednotenje.

Hude smrtne/smrtno nevarne po PLATO: Krvavitev s smrtnim izidom ALI katera koli intrakranialna krvavitev ALI intraperikardialna krvavitev s tamponado srca ALI hipovolemični šok ali huda hipotenzija, ki zahteva presorska/inotropna zdravila ali operacijo ALI klinično opazna z znižanjem hemoglobina za > 50 g/l ali transfuzijo ≥ 4 enot eritrocitov.

Druge hude po PLATO: Pomembna, onesposablajoča ALI klinično opazna z znižanjem hemoglobina 30-50 g/l ALI transfuzijo 2-3 enot eritrocitov.

Blage po PLATO: Zahteva medicinsko ukrepanje za ustavitev ali zdravljenje krvavitve.

V študiji PEGASUS je bilo hudih krvavitev po TIMI s 60 mg ticagrelorja dvakrat na dan več kot s samo ASA. V primerjavi z ASA samo ni bilo večjega tveganja za krvavitve s smrtnim izidom, tveganje za intrakranialne krvavitve pa se je povečalo le malo. V študiji je bilo malo krvavitev s smrtnim izidom, 11 (0,3 %) med uporabo 60 mg ticagrelorja in 12 (0,3 %) med uporabo same ASA. Opaženo večje tveganje za hude krvavitve po TIMI s 60 mg ticagrelorja je bilo predvsem posledica večje pogostnosti drugih hudih krvavitev po TIMI, ki so jo povzročili dogodki v organskem sistemu "Prebavila".

Podobne vzorce povečanja kot pri hudih po TIMI so opažali v kategorijah krvavitev hude in blage po TIMI, hude po PLATO in hude in blage po PLATO (glejte preglednico 3). Prekinitev zdravljenja zaradi krvavitev je bila med uporabo 60 mg ticagrelorja pogostejša (6,2 %) kot med uporabo same ASA (1,5 %). Večina teh krvavitev je bila manj izrazita (opredeljene kot potreba po medicinski oskrbi po TIMI), npr. epistaksa, podplutbe in hematomi.

Profil krvavitev med uporabo 60 mg ticagrelorja je bil dosleden v več vnaprej opredeljenih podskupinah (npr. po starosti, spolu, telesni masi, rasi, geografski regiji, sočasnih boleznih, sočasnem zdravljenju in zdravstveni anamnezi) za hude krvavitve po TIMI, hude in blage po TIMI in hude po PLATO.

Intrakranialna krvavitev:

Spontane intrakranialne krvavitve so opažali v podobnih deležih med uporabo 60 mg ticagrelorja in med uporabo same ASA (n = 13, 0,2 % v obeh terapevtskih skupinah). Travmatskih in intrakranialnih krvavitev po posegih je bilo malo več med uporabo 60 mg ticagrelorja (n = 15, 0,2 %) kot med uporabo same ASA (n = 10, 0,1 %). Med uporabo 60 mg ticagrelorja je bilo 6 intrakranialnih krvavitev s smrtnim izidom, med uporabo same ASA pa 5 intrakranialnih krvavitev s smrtnim izidom. Incidenca intrakranialnih krvavitev je bila v obeh terapevtskih skupinah majhna upoštevaje pomembno komorbidnost in srčno-žilne dejavnike tveganja v raziskovani populaciji.

Dispneja

Pri bolnikih, zdravljenih s ticagrelorjem, je opisana dispneja, občutek težkega dihanja. Skupaj so se v študiji PLATO neželeni dogodki z dispnejo (dispneja, dispneja v mirovanju, dispneja med naporom, paroksizmalna nočna dispneja in nočna dispneja) pojavili pri 13,8 % bolnikov, zdravljenih s ticagrelorjem, in pri 7,8 % bolnikov, zdravljenih s klopidoogrelom. V študiji PLATO so raziskovalci dispnejo ocenili za vzročno povezano z uporabo zdravila pri 2,2 % bolnikov, ki so prejeli ticagrelor, in 0,6 % tistih, ki so prejeli klopidoogrel in malo je bilo resnih (ticagrelor 0,14 %, klopidoogrel 0,02 %) (glejte poglavje 4.4). Večina opisanih simptomov z dispnejo je bila blagih do zmernih in večina jih je bila zabeleženih kot enkratni pojav zgodaj po začetku zdravljenja.

V primerjavi s klopidogetrelom imajo lahko bolniki z astmo/KOPB, ki dobivajo ticagrelor, večje tveganje ne-resne dispneje (3,29 % s ticagrelorjem v primerjavi z 0,53 % s klopidogetrelom) in resne dispneje (0,38 % s ticagrelorjem v primerjavi z 0,00 % s klopidogetrelom). Absolutno gledano je bilo tveganje večje kot v celotni populaciji PLATO. Ticagrelor je treba previdno uporabljati pri bolnikih z astmo in/ali KOPB (glejte poglavje 4.4).

Približno 30 % epizod je minilo v 7 dneh. Študija PLATO je zajela bolnike, ki so izhodiščno imeli srčno popuščanje, KOPB ali astmo; pri teh in pa pri starejših bolnikih je bila verjetnost dispneje večja. Zaradi dispneje je zdravljenje s ticagrelorjem prekinilo 0,9 % bolnikov, zdravljenje s klopidogetrelom pa 0,1 % bolnikov. Večja incidenca dispneje s ticagrelorjem ni povezana z novim nastankom ali poslabšanjem bolezni srca ali pljuč (glejte poglavje 4.4). Ticagrelor ne vpliva na teste delovanja pljuč.

V preskušanju PEGASUS so dispnejo zabeležili pri 14,2 % bolnikov, ki so jemali 60 mg ticagrelorja dvakrat na dan, in pri 5,5 % bolnikov, ki so jemali le ASA. Tako kot v preskušanju PLATO je bila dispneja v večini zabeleženih primerov blaga do zmerna (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki so navajali dispnejo, so bili praviloma starejši in so pogosteje že izhodiščno imeli dispnejo, KOPB ali astmo.

Preiskave

Zvišanje sečne kisline: V študiji PLATO se je koncentracija sečne kisline v serumu povečala nad zgornjo normalno mejo pri 22 % bolnikov, ki so dobivali ticagrelor, in pri 13 % tistih, ki so dobivali klopidogetrel. Ustrezne številke v študiji PEGASUS so bile 9,1 % z 90 mg ticagrelorja, 8,8 % s 60 mg ticagrelorja in 5,5 % s placebom. Povprečna koncentracija sečne kisline v serumu se je s ticagrelorjem povečala za približno 15 % in s klopidogetrelom za približno 7,5 %. Po prenehanju zdravljenja se je po ticagrelorju zmanjšala za približno 7 %, po klopidogetrelu pa zmanjšanja niso opazili. V študiji PEGASUS so ugotovili reverzibilno zvišanje povprečne koncentracije sečne kisline v serumu za 6,3 % z 90 mg ticagrelorja in za 5,6 % s 60 mg ticagrelorja, medtem ko se je v skupini s placebom znižala za 1,5 %. V študiji PLATO je bila pogostnost protinskega artritisa 0,2 % s ticagrelorjem in 0,1 % s klopidogetrelom. Ustrezne številke za protin/protinski artritis v študiji PEGASUS so bile 1,6 % z 90 mg ticagrelorja, 1,5 % s 60 mg ticagrelorja in 1,1 % s placebom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolniki ticagrelor dobro prenašajo v enkratnih odmerkih do 900 mg. V eni sami študiji naraščajočih odmerkov so bili gastrointestinalni toksični učinki tisti, ki so omejili odmere. Med drugimi klinično pomembnimi neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo v primeru prevelikega odmerjanja, so dispneja in prekatne pavze (glejte poglavje 4.8).

V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo zgoraj omenjeni možni neželeni učinki in v pošteveh je potrebno vzeti EKG-nadzor.

Trenutno ni antidota, ki bi odpravil učinke ticagrelorja in učinkovina se z dializo ne odstrani (glejte poglavje 5.2). Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora upoštevati standardno lokalno medicinsko

prakso. Pričakovani učinek čezmernega odmerjanja ticagrelorja je podaljšanje tveganja krvavitev, povezano z zavrtjem trombocitov. Ni verjetno, da bi transfuzija trombocitov klinično koristila bolnikom s krvavitvijo (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi krvavitev, je treba uporabiti druge ustrezne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina
Oznaka ATC: B01AC24

Mehanizem delovanja

Zdravilo Brilique vsebuje ticagrelor, učinkovino iz kemične skupine ciklopentiltriazolopirimidinov (CTPT). Ta učinkovina je peroralni, neposredno delujoči in selektivni antagonist receptorja P2Y₁₂, na katerega se reverzibilno veže in prepreči z ADP posredovano, od P2Y₁₂ odvisno, aktivacijo in agregacijo trombocitov. Ticagrelor ne prepreči vezave ADP, temveč z vezavo na receptor P2Y₁₂ prepreči prevajanje signalov, sproženih z ADP. Ker trombociti sodelujejo pri začetku in/ali razvoju trombotičnih zapletov aterosklerotične bolezni, zavrtje njihovega delovanja dokazano zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke, kot so smrt, miokardni infarkt ali možganska kap.

Ticagrelor poveča tudi lokalno koncentracijo endogenega adenzina z zavrtjem ravnotežnega nukleozidnega prenašalca 1 (ENT-1 – equilibrative nucleoside transporter-1).

Ugotovljeno je, da ticagrelor pri zdravih osebah in bolnikih z akutnim koronarnim sindromom poveča naslednje učinke, izzvane z adenzinom: vazodilatacijo (merjeno s povečanjem koronarnega pretoka krvi pri zdravih prostovoljcih in bolnikih z akutnim koronarnim sindromom; glavobol), zavrtje delovanja trombocitov (v polni človeški krvi *in vitro*) in dispnejo. Vendar pa povezava med opaženim dvigom koncentracije adenzina in kliničnimi izidi (npr.: obolevnost/umrljivost) ni povsem pojasnjena.

Farmakodinamski učinki

Začetek delovanja

Pri bolnikih s stabilno boleznijo koronarnih arterij, ki prejemajo ASA, se farmakološki učinek ticagrelorja pojavi hitro. To se kaže s povprečno 41 % zavrtjem agregacije trombocitov (IPA – inhibition of platelet aggregation) 0,5 ure po 180-mg polnilnem odmerku ticagrelorja in največjim učinkom IPA 89 % v 2 do 4 urah po odmerku in se ohrani od 2 do 8 ur. 90 % bolnikov je imelo končno IPA do 2. ure po odmerku > 70 %.

Konec delovanja

Če je načrtovana koronarna obvodna operacija (CABG), je tveganje krvavitev s ticagrelorjem večje kot s klopidogetrom, če se uporaba preneha v manj kot 96 urah pred posegom.

Podatki o prehodu

Prehod s 75 mg klopidogetra na 90 mg ticagrelorja dvakrat na dan povzroči absolutno povečanje IPA za 26,4 %, prehod s ticagrelorja na klopidogetrel pa absolutno zmanjšanje IPA za 24,5 %. Bolniki lahko preidejo s klopidogetra na ticagrelor brez prekinitve antiagregacijskega učinka (glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični dokazi o učinkovitosti in varnosti ticagrelorja izvirajo iz dveh preskušanj 3. faze:

- Študije PLATO [*PLATElet Inhibition and Patient Outcomes*], ki je primerjala ticagrelor in klopidogetrel, oba v kombinaciji z ASA in drugim standardnim zdravljenjem.

- Študije PEGASUS TIMI-54 [*Prevention with Ticagrelor of Secondary Thrombotic Events in High-Risk Acute Coronary Syndrome Patients*], ki je primerjala ticagrelor v kombinaciji z ASA z uporabo ASA same.

Študija PLATO (akutni koronarni sindromi)

Študija PLATO je vključila 18.624 bolnikov, pregledanih v 24 urah po začetku simptomov nestabilne angine pektoris (AP), miokardnega infarkta brez elevacije ST (NSTEMI) ali miokardnega infarkta z elevacijo ST (STEMI) ter so bili uvodoma zdravljeni farmakološko, s perkutanim koronarnim posegom (PCI) ali obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG).

Klinična učinkovitost

Ob vsakodnevem jemanju ASA je bil ticagrelor v odmerku 90 mg dvakrat na dan superioren od 75 mg klopidozela na dan pri preprečevanju sestavljenega opazovanega dogodka (kardiovaskularna [KV] smrt, miokardni infarkt [MI] ali možganska kap), pri čemer sta bila glavna dejavnika razlike kardiovaskularna smrt in miokardni infarkt. Bolniki so dobili 300-mg polnilni odmerek klopidozela (600-mg odmerek je bil možen v primeru PCI) ali 180 mg ticagrelorja.

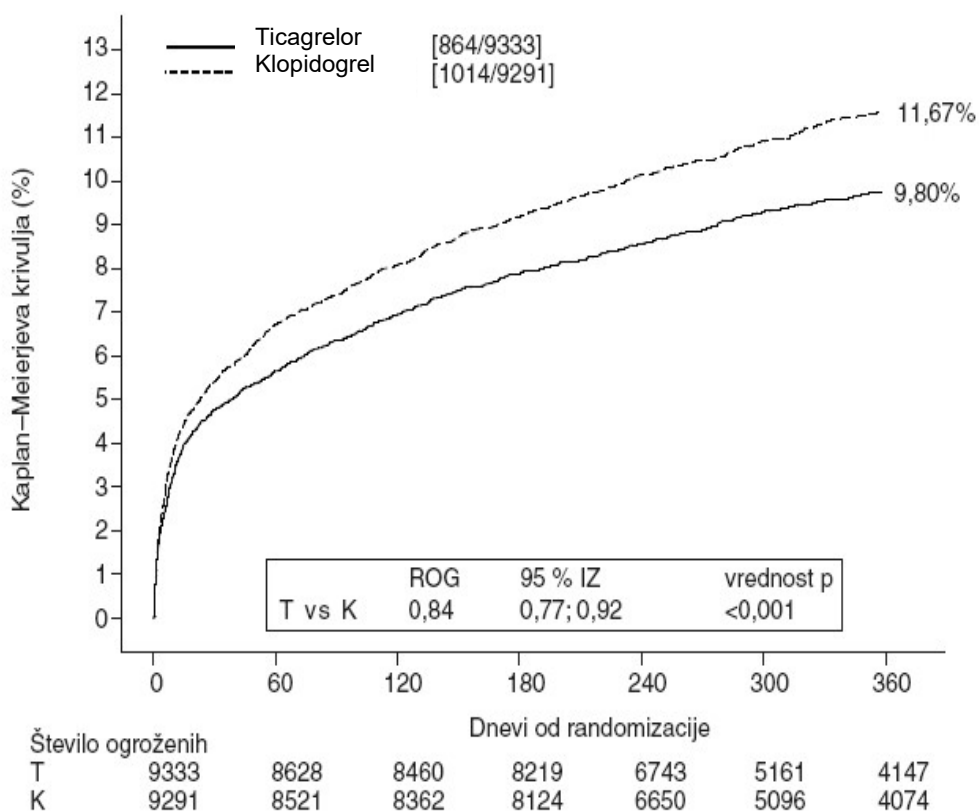
Rezultat se je pojavil zgodaj (absolutno zmanjšanje tveganja [ARR – absolute risk reduction] 0,6 % in relativno zmanjšanje tveganja [RRR – relative risk reduction] 12 % po 30 dneh), s stalnim terapevtskim učinkom med celotnim 12-mesečnim obdobjem, kar pomeni ARR 1,9 % na leto in RRR 16 %. To kaže, da je bolnike ustrezno z 90 mg ticagrelorja dvakrat na dan zdraviti 12 mesecev (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje 54 bolnikov z akutnimi koronarnimi sindromi s ticagrelorjem namesto s klopidozelo bo preprečilo 1 aterotrombotičen dogodek, zdravljenje 91 bolnikov bo preprečilo 1 kardiovaskularno smrt (glejte sliko 1 in preglednico 4).

Kot kaže, je ta terapevtski učinek ticagrelorja pred klopidozelo stalen po številnih podskupinah, vključno s telesno maso, spolom, zdravstveno anamnezo sladkorne bolezni, tranzitorno ishemično atako ali nehemoragično možgansko kapjo oz. revaskularizacijo, sočasnimi zdravili (vključno s heparini, zaviralci GpIIb/IIIa in zaviralci protonske črpalke; glejte poglavje 4.5), diagnozo končnega indeksnega dogodka (STEMI, NSTEMI ali nestabilna AP) ter terapevtske poti, nameravane pri randomizaciji (invazivna ali neinvazivna).

Šibko značilno terapevtsko interakcijo so ugotovili z regijo, pri čemer je razmerje ogroženosti (Rog) za primarni opazovani dogodek v korist ticagrelorja v preostalih delih sveta, v korist klopidozela pa v Severni Ameriki, ki je predstavljala približno 10 % celotne raziskovane populacije (vrednost p za interakcijo = 0,045). Eksploratorne analize so pokazale možno povezavo med odmerkom ASA, tako da je bila opažena manjša učinkovitost ticagrelorja z večanjem odmerkov ASA. Kronični dnevni odmerki ASA ob uporabi ticagrelorja morajo biti od 75 do 150 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Slika 1 kaže oceno tveganja do prvega pojava kateregakoli dogodka v sestavljeni končni točki učinkovitosti.

Slika 1 – Analiza primarnega sestavljenega kliničnega opazovanega dogodka KV smrti, MI in možganske kapi (PLATO)



Ticagrelor je zmanjšal pojavljanje primarnega sestavljenega opazovanega dogodka v primerjavi s klopidogetrelom tako v populaciji z nestabilno angino pektoris/NSTEMI kot s STEMI (preglednica 4). Zdravilo Brilique 90 mg dvakrat na dan je torej mogoče uporabljati skupaj z nizkoodmerno ASA pri bolnikih z AKS (nestabilno angino pektoris, miokardnim infarktom brez dviga ST [NSTEMI]) ali z dvigom ST [STEMI]), vključno s konzervativno zdravljenimi bolniki in bolniki, zdravljenimi s perkutano koronarno intervencijo (PKI) ali obvodno koronarno operacijo.

Preglednica 4. - Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg dvakrat na dan (% bolnikov z dogodkom) n = 9333	Klopidogrel 75 mg enkrat na dan (% bolnikov z dogodkom) n = 9291	ARR^a (%/leto)	RRR^a (%) (95 % IZ)	Vrednost p
KV smrt, MI (izklj. nemi MI) ali možganska kap	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invazivni namen	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Neinvazivni namen	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
KV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (izključujoč nemi MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Možganska kap	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Umrljivost zaradi vseh vzrokov, MI (izklj. nemi MI) ali možganska kap	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
KV smrt, vsi MI, možganska kap, RPI, PI, TIA ali drugi ATD ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Umrljivost zaradi vseh vzrokov	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Potrjena tromboza na opornici	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = absolutno zmanjšanje tveganja RRR = relativno zmanjšanje tveganja = (1 - razmerje ogroženosti) x 100 %.

Negativno RRR pomeni povečanje relativnega tveganja

^bizključujoč nemi MI

^cRPI = resna ponovna ishemija, PI = ponovna ishemija, TIA = tranzitorna ishemična ataka, ATD = arterijski trombotični dogodek. Vsi MI vključujejo neme MI, pri čemer je kot datum dogodka upoštevan datum ugotovitve.

^dnominalna vrednost značilnost; vsi drugi so formalno statistično značilni po vnaprej opredeljenem hierarhičnem testiranju.

Genetska podštudija PLATO

Na podlagi genotipizacije 10.285 bolnikov glede CYP2C19 in ABCB1 v študiji PLATO so analizirali povezanost genotipskih skupin z izidi v študiji PLATO. Genotip CYP2C19 ali ABCB1 ni bistveno vplival na superiornost ticagrelorja v primerjavi s klopidogrelom za zmanjšanje hudih kardiovaskularnih dogodkov. Podobno kot v študij PLATO v celoti se vse hude krvavitve po PLATO med ticagrelorjem in klopidogrelom niso razlikovale, ne glede na genotip CYP2C19 ali ABCB1. Hudih, s CABG nepovezanih krvavitev po PLATO je bilo s ticagrelorjem več kot s klopidogrelom pri bolnikih, ki so imeli izgubo enega ali več funkcijskih alelov CYP2C19, a je bilo podobno kot s klopidogrelom pri bolnikih brez izgube funkcijskega alela.

Kombinirana učinkovitost in varnost skupaj

Kombiniran sestavljeni opazovani dogodek učinkovitosti in varnosti (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt, možganska kap ali "vse hude" krvavitve po opredelitvi PLATO) kaže, da koristi glede učinkovitosti ticagrelorja v primerjavi s klopidogrelom ne odpravijo hudi krvavitveni dogodki (ARR 1,4 %, RRR 8 %, razmerje ogroženosti 0,92, p = 0,0257) v 12 mesecih po akutnem koronarnem sindromu.

Klinična varnost

Holterska podštudija:

Za proučitev pojavljanja ventrikularnih pavz in drugih epizod motenj srčnega ritma so v študiji PLATO opravili holtersko monitorizacijo v podskupini skoraj 3000 bolnikov, od katerih jih je približno 2000 imelo posnetke tako v akutni fazi akutnega koronarnega sindroma kot po enem mesecu. Primarna spremenljivka zanimanja je bil pojav ventrikularnih pavz ≥ 3 sekunde. V akutni fazi je imelo ventrikularne pavze več bolnikov, ki so prejeli ticagrelor (6,0 %), kot tistih, ki so prejeli klopidoogrel (3,5 %); po 1 mesecu sta bila ta deleža 2,2 % in 1,6 % (glejte poglavje 4.4). Porast ventrikularnih pavz v akutni fazi AKS je bil izrazitejši pri bolnikih, ki so dobivali ticagrelor in so imeli anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja (9,2 % v primerjavi s 5,4 % med bolniki brez takšne anamneze; pri bolnikih, ki so dobivali klopidoogrel, 4,0 % pri tistih z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja in 3,6 % pri tistih brez takšne anamneze. Te razlike po enem mesecu ni bilo: s ticagrelorjem 2,0 % med bolniki z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja in 2,1 % pri bolnikih brez takšne anamneze, s klopidoogrelom pa 3,8 % v primerjavi z 1,4 %. S to razliko v tej populaciji bolnikov niso bile povezane kakšne neželene klinične posledice (vključno z vstavitvijo srčnega spodbujevalnika).

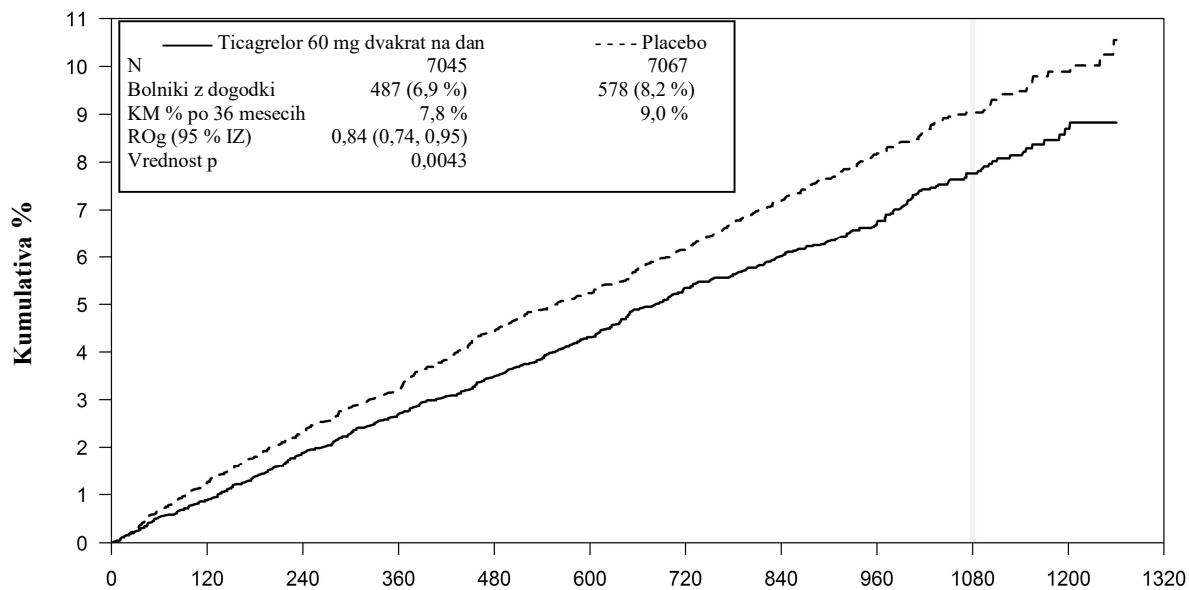
Študija PEGASUS (anamneza miokardnega infarkta)

Študija PEGASUS TIMI-54 je bila z dogodki vodena, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana mednarodna multicentrična študija vzporednih skupin z 21.162 bolniki. Njen namen je bil oceniti preprečevanje aterosklerotičnih dogodkov s ticagrelorjem, uporabljenim v dveh odmerkih (ali 90 mg dvakrat na dan ali 60 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z nizkim odmerkom ASA (75-150 mg), v primerjavi s samo ASA pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta in dodatnimi dejavniki tveganja za aterotrombozo.

Za sodelovanje so bili primerni bolniki, stari 50 let ali več, z anamnezo miokardnega infarkta (od 1 do 3 leta pred randomizacijo) in vsaj enim od naslednjih dejavnikov tveganja za aterotrombozo: starost ≥ 65 let, sladkorna bolezen, ki zahteva zdravljenje, drugi predhodni miokardni infarkt, znaki večžilne bolezni koronarnih arterij ali kronično moteno delovanje ledvic, ki ni v končni fazi.

Bolniki niso bili primerni, če so imeli načrtovano uporabo antagonistov receptorjev P2Y₁₂, dipiridamola, cilostazola ali antikoagulantov med obdobjem študije; če so imeli motnjo strjevanja krvi ali anamnezo ishemične možganske kapi ali intrakranialne krvavitve, tumor osrednjega živčevja ali intrakranialno žilno nepravilnost; če so imeli gastrointestinalno krvavitev v zadnjih 6 mesecih ali večjo operacijo v zadnjih 30 dneh.

Slika 2 - Analiza primarnega sestavljenega kliničnega opazovanega dogodka kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta in možganske kapi (PEGASUS)



Število ogroženih	Dnevi od randomizacije											
	0	120	240	360	480	600	720	840	960	1080	1200	1320
Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710	
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714	

Preglednica 5 - Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti (PEGASUS)

Značilnost	Ticagrelor 60 mg dvakrat na dan + ASA N = 7045			Samo ASA N = 7067		Vrednost p
	Bolniki z dogodki	KM %	ROg (95 % IZ)	Bolniki z dogodki	KM %	
Primarni opazovani dogodek						
Sestavljeni: KV smrt/MI/ možganska kap	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (z)
KV smrt	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
MI	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Možganska kap	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Sekundarni opazovani dogodek						
KV smrt	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Umrljivost zaradi vseh vzrokov	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Razmerje ogroženosti in vrednosti p so izračunani ločeno za ticagrelor v primerjavi z zdravljenjem z ASA samo iz Coxovega modela sorazmernih ogroženosti s terapevtsko skupino kot edino eksplanatorno spremenljivko.

KM odstotek, izračunan po 36 mesecih.

Opomba: števila prvih dogodkov elementov KV smrti, MI in možganske kapi so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštevajo do števila dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku,

(z) označuje statistično značilnost.

IZ = interval zaupanja, KV = kardiovaskularen, ROg = razmerje ogroženosti, KM = Kaplan-Meier, MI = miokardni infarkt, N = število bolnikov.

Shemi s ticagrelorjem 60 mg dvakrat na dan in 90 mg dvakrat na dan v kombinaciji z ASA sta bili za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov (sestavljene opazovani dogodek: kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt in možganska kap) superiorni nad samo ASA z doslednim terapevtskim učinkom med celotnim obdobjem študije. S 60 mg ticagrelorja je bilo RRR 16 % in ARR 1,27 %, z 90 mg ticagrelorja pa je bilo RRR 15 % in ARR 1,19 %.

Profila učinkovitosti 90 mg in 60 mg sta bila sicer podobna, vendar obstajajo dokazi, da ima manjši odmerek boljše prenašanje in varnostne značilnosti, kar zadeva tveganje za krvavitve in dispnejo. Zato je pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta in velikega tveganja za aterotrombotične dogodke za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt in možganska kap) priporočljivo uporabljati le zdravilo Brilique 60 mg dvakrat na dan skupaj z ASA.

Ticagrelor 60 mg dvakrat na dan je v primerjavi s samo ASA značilno zmanjšal primarni sestavljeni opazovani dogodek kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta in možganske kapi. Vsak od elementov je pripomogel k zmanjšanju primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (kardiovaskularna smrt 17 % RRR, miokardni infarkt 16 % RRR in možganska kap 25 % RRR).

RRR za sestavljeni opazovani dogodek od 1. do 360. dne (17 % RRR) in od 361. dne naprej (16 % RRR) je bilo podobno. Podatkov o učinkovitosti in varnosti ticagrelorja po več kot 3 letih podaljšane zdravljenja je malo.

Če so 60 mg ticagrelorja dvakrat na dan uvedli klinično stabilnim bolnikom več kot 2 leti po miokardnem infarktu ali več kot eno leto po prenehanju zdravljenja s predhodnim zaviralcem receptorjev ADP, niso ugotovili koristi (nobenega zmanjšanja primarnega sestavljenega opazovanega dogodka, ki je obsegal kardiovaskularno smrt, miokardni infarkt in možgansko kap, a porast hudih krvavitev) (glejte tudi poglavje 4.2).

Klinična varnost

Delež prekinitev uporabe 60 mg ticagrelorja zaradi krvavitev in dispneje je bil pri bolnikih, starejših od 75 let, večji (42 %) kot pri mlajših bolnikih (razpon: od 23 do 31 %) in razlika v primerjavi s placebom je bila pri bolnikih, starejših od 75 let, več kot 10 % (42 % v primerjavi z 29 %).

Pediatrična populacija

V randomizirani, dvojno slepi študiji vzporednih skupin III. faze (HESTIA 3) je bilo 193 pediatričnih bolnikov (starih od 2 do manj kot 18 let) s srpastocelično anemijo randomiziranih v skupino, ki je prejela placebo, ali v skupino, zdravljeno s ticagrelorjem v odmerkih od 15 mg do 45 mg dvakrat na dan, odvisno od telesne mase. Mediana inhibicije trombocitov v stanju dinamičnega ravnovesja je znašala 35 % tik pred naslednjim odmerkom ticagrelorja in 56 % 2 uri po odmerku.

Pri deležu vazookluzivnih kriz niso opazili koristi zdravljenja s ticagrelorjem v primerjavi s placebom.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Brilique za vse skupine pediatrične populacije pri akutnih koronarnih sindromih (AKS) in anamnezi miokardnega infarkta (MI) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ticagrelor ima linearno farmakokinetiko in izpostavljenost ticagrelorju in njegovemu aktivnemu presnovku (AR-C124910XX) sta približno sorazmerni odmerku do 1260 mg.

Absorpcija

Absorpcija ticagrelorja je hitra in mediani t_{max} je približno 1,5 ure. Glavni presnovek v obtoku, AR-C124910XX, (ki je tudi aktiven) nastane iz ticagrelorja hitro; mediani t_{max} je približno 2,5 ure. Po peroralni uporabi enkratnega odmerka 90 mg ticagrelorja na tešče pri zdravih osebah je C_{max} 529 ng/ml in AUC 3451 ng*h/ml. Razmerje presnovek matična snov je za C_{max} 0,28 in za AUC 0,42. Farmakokinetika ticagrelorja in AR-C124910XX je bila pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta na splošno podobna kot v populaciji z AKS. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize v študiji PEGASUS je bila med uporabo 60 mg ticagrelorja mediana C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 391 ng/ml in AUC 3801 ng*h/ml. Med uporabo 90 mg ticagrelorja je bila C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 627 ng/ml in AUC 6255 ng*h/ml.

Ocenjena povprečna absolutna biološka uporabnost ticagrelorja je bila 36 %. Zaužitje zelo mastnega obroka je povzročilo 21 % povečanje ticagrelorjeve AUC in 22 % zmanjšanje C_{max} aktivnega presnovka, ni pa vplivalo na C_{max} ticagrelorja ali AUC aktivnega presnovka. Te majhne spremembe veljajo za minimalno klinično pomembne, zato je ticagrelor mogoče jemati s hrano ali brez nje. Ticagrelor in aktivni presnovek sta oba substrata P-gp.

Ticagrelor v obliki zdrobljenih tablet, zmešanih z vodo, dan peroralno ali po nazogastrični sondi v želodec, ima podobno biološko uporabnost kot cele tablete, kar zadeva AUC in C_{max} ticagrelorja in njegovega aktivnega presnovka. Začetna izpostavljenost (0,5 in 1 uro po odmerku) pri zdrobljenih tabletah ticagrelorja, zmešanih z vodo, je bila v primerjavi z uporabo celih tablet večja, pozneje (od 2 do 48 ur) pa je bil profil koncentracij na splošno enak.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve ticagrelorja v stanju dinamičnega ravnovesja je 87,5 l. Ticagrelor in njegov aktivni presnovek sta v veliki meri vezana na človeške beljakovine v plazmi (> 99,0 %).

Biotransformacija

CYP3A4 je glavni encim, odgovoren za presnovo ticagrelorja in nastanek aktivnega presnovka; njuna medsebojna delovanja z drugimi substrati CYP3A segajo od aktivacije do zavrtja.

Glavni presnovek ticagrelorja je AR-C124910XX, ki je tudi aktiven, kot je bilo ugotovljeno z vezavo na trombocitni ADP-receptor P2Y₁₂ *in vitro*. Sistemska izpostavljenost aktivnemu presnovku je približno 30 do 40 % tiste, ki je dosežena s ticagrelorjem.

Izločanje

Primarna pot odstranjevanja ticagrelorja je presnova v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega ticagrelorja je povprečni delež izločene radioaktivnosti 84 % (57,8 % v blatu, 26,5 % v urinu). Pojavljanje ticagrelorja in aktivnega presnovka v urinu je bilo za oba manj kot 1 % odmerka. Primarna pot odstranjevanja aktivnega presnovka je najverjetneje z biliarno sekrecijo. Povprečni t_{1/2} je bil približno 7 ur za ticagrelor in 8,5 ure za aktivni presnovek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših osebah (≥ 75 let) z AKS so v primerjavi z mlajšimi s populacijsko farmakokinetično analizo ugotovili večjo izpostavljenost ticagrelorju (približno 25 % za C_{max} in AUC) in njegovemu aktivnemu presnovku. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Pri otrocih s srpastocelično anemijo so na voljo omejeni podatki (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

V študiji HESTIA 3 so bolnikom, starim od 2 do manj kot 18 let, s telesno maso ≥ 12 do ≤ 24 kg, > 24 do ≤ 48 kg in > 48 kg, dajali ticagrelor v obliki pediatričnih disperzibilnih 15 mg tablet v odmerkih 15, 30 in 45 mg dvakrat na dan. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize se je v stanju dinamičnega ravnovesja povprečna AUC gibala od 1095 ng*h/ml do 1458 ng*h/ml, povprečna C_{max} pa od 143 ng/ml do 206 ng/ml.

Spol

Pri ženskah so v primerjavi z moškimi ugotovili večjo izpostavljenost ticagrelorju in njegovemu aktivnemu presnovku. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bila izpostavljenost ticagrelorju približno 20 % manjša in izpostavljenost njegovemu aktivnemu presnovku približno 17 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi je bila AUC ticagrelorja, uporabljenega v odmerku 90 mg na dan brez dialize, 38 % večja in njegova C_{max} 51 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Podobno povečanje izpostavljenosti so opažali v primeru uporabe ticagrelorja tik pred dializo (AUC 49 % in C_{max} 61 %); to kaže, da se ticagrelor ne dializira. Izpostavljenost aktivnemu presnovku se je povečala v manjši meri (AUC 13-14 % in C_{max} 17-36 %). Učinek ticagrelorja na zavrtje agregacije trombocitov (IPA-inhibition of platelet aggregation) pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ni bil odvisen od dialize in je bil podoben kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter je bila C_{max} 12 % večja in AUC 23 % večja kot pri usklajenih zdravih preiskovancih, a je bil IPA učinek ticagrelorja v eni in drugi skupini podoben. Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Ticagrelor ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Farmakokinetičnih podatkov za bolnike z zmerno okvaro jeter ni. Bolniki z zmernim ali hudim izhodiščnim zvišanjem enega ali več jetrnih funkcijskih testov so imeli koncentracijo ticagrelorja v plazmi v povprečju podobno ali rahlo višjo kot tisti brez izhodiščnih zvišanj. Bolnikom z zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Etnična pripadnost

Bolniki azijskega porekla imajo 39 % večjo povprečno biološko uporabnost kot bolniki-belci. Bolniki, ki so se opredelili za črnce, so imeli 18 % manjšo biološko uporabnost ticagrelorja kot bolniki-belci. V kliničnih farmakoloških študijah je bila izpostavljenost (C_{max} in AUC) ticagrelorju pri japonskih preiskovancih približno 40 % večja (20 % večja po korekciji za telesno maso) kot pri belcih. Pri bolnikih, ki so se sami opredelili za hispano- ali latinoameričane, je bila izpostavljenost podobna kot pri belcih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za ticagrelor in njegov glavni presnovek na podlagi običajnih študij varnostne farmakologije, toksičnosti enkratnih in ponavljajočih se odmerkov in genotoksičnega potenciala niso pokazali nesprejemljivega tveganja neželenih učinkov za človeka.

Pri več živalskih vrstah so ob klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti opazili draženje prebavil (glejte poglavje 4.8).

Pri podganjih samicah je ticagrelor v velikih odmerkih spremljala večja incidenca tumorjev maternice (adenokarcinomov) in večja incidenca adenomov jeter. Mehanizem nastanka tumorjev maternice je verjetno hormonsko neravnovesje, ki lahko pri podganah povzroči tumorje. Mehanizem nastanka jetrnih adenomov je verjetno posledica za glodalce specifične encimske indukcije v jetrih. Zato ni verjetno, da bi bili izsledki o kancerogenosti pomembni za človeka.

Pri podganah so pri odmerkih, toksičnih za samice opazili manjše razvojne nepravilnosti (varnostna meja 5,1). Pri kuncih so opazili rahel zaostanek jetrne zrelosti in razvoja okostja pri plodovih samic, ki so dobivale velike odmerke brez toksičnih učinkov na samice (varnostna meja 4,5).

Študije na podganah in kuncih so pokazale reproduktivne toksične učinke z rahlo zmanjšanim porastom telesne mase samic, manjšo viabilnostjo novorosjenih mladičev, manjšo telesno maso ob skotitvi ter upočasnjeno rast. Ticagrelor je pri podganjih samicah povzročil neredne cikle (večinoma podaljšane), ni pa vplival na celotno plodnost podganjih samcev ali samic. Farmakokinetične študije z radioaktivno označenim ticagrelorjem so pokazale, da se matična spojina in njeni presnovki izločajo v mleku podgan (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete

manitol (E421)
kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
magnezijev stearat (E470b)
natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
hidroksipropilceluloza (E463)

Obloga tablete

smukec
titanov dioksid (E171)
rumeni železov oksid (E172)
makrogol 400
hipromeloza (E464)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Prosojen pretisni omot (s simboloma sonce/mesec) iz PVC-PVDC/Al z 10 tabletami; škatle s 60 tabletami (6 pretisnih omotov) in s 180 tabletami (18 pretisnih omotov).
- Prosojen koledarski pretisni omot (s simboloma sonce/mesec) iz PVC-PVDC/Al s 14 tabletami; škatle s 14 tabletami (1 pretisni omot), 56 tabletami (4 pretisni omoti) in 168 tabletami (12 pretisnih omotov).
- Prosojen perforiran pretisni omot za enkratni odmerek iz PVC-PVDC/Al z 10 tabletami; škatle s 100x1 tableto (10 pretisnih omotov).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/10/655/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03 december 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 17 julij 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02.09.2021

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>

1. IME ZDRAVILA

Brilique 90 mg orodisperzibilne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena orodisperzibilna tableta vsebuje 90 mg ticagrelorja. Zdravilo Brilique vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

orodisperzibilna tableta

Okrogla, ploščata, bela do blede rožnata orodisperzibilna tableta s poševnimi robovi, z oznako "90" nad "TI" na eni strani in brez oznak na drugi strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Brilique je sočasno z acetilsalicilno kislino (ASA) indicirano za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov pri odraslih bolnikih z

- akutnimi koronarnimi sindromi (AKS) ali
- anamnezo miokardnega infarkta in velikim tveganjem za pojav aterotrombotičnega dogodka (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki, ki jemljejo zdravilo Brilique, morajo vsak dan vzeti tudi majhen vzdrževalni odmerek ASA (75-150 mg), če ta ni izrecno kontraindicirana.

Akutni koronarni sindromi

Zdravljenje z zdravilom Brilique je treba začeti z enim 180-mg polnilnim odmerkom (dve tableti po 90 mg) in ga nadaljevati z 90 mg dvakrat na dan. Zdravljenje z zdravilom Brilique 90 mg je pri bolnikih z AKS priporočljivo nadaljevati 12 mesecev, razen če je prenehanje z zdravljenjem klinično indicirano (glejte poglavje 5.1).

Anamneza miokardnega infarkta

60 mg zdravila Brilique dvakrat na dan je priporočen odmerek, če je potrebno podaljšano zdravljenje pri bolnikih, ki imajo anamnezo miokardnega infarkta vsaj eno leto in veliko tveganje za aterotrombotične dogodke (glejte poglavje 5.1) Zdravljenje se lahko pri bolnikih z ASA in velikim tveganjem za aterotrombotične dogodke začne brez prekinitve kot nadaljevalno zdravljenje po začetnem enoletnem zdravljenju z 90 mg zdravila Brilique ali drugim zaviralcem receptorjev adenozinodifosfata (ADP). Zdravljenje se lahko začne tudi do 2 leti po miokardnem infarktu ali v enem letu po prenehanju predhodnega zdravljenja z zaviralcem receptorjev ADP. Podatkov o učinkovitosti in varnosti ticagrelorja po več kot 3 letih podaljšane zdravljenja je malo.

Če je potreben prehod, je treba prvi odmerek zdravila Brilique dati 24 ur po zadnjem odmerku drugega antiagregacijskega zdravila.

Izpuščen odmerek

Izogibati se je treba tudi izpuščanju odmerkov. Če bolnik izpusti odmerek zdravila Brilique, naj vzame le eno tableto (svoj naslednji odmerek) ob predvidenem času.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Bolnikom z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Ticagrelor ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter in njegova uporaba pri teh bolnikih je zato kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). O bolnikih z zmerno okvaro jeter je na voljo le malo podatkov. Prilagoditev odmerka ni potrebna, a je ticagrelor treba uporabljati previdno (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost ticagrelorja nista ugotovljeni pri otrocih, mlajših od 18 let. Ticagrelor ni namenjen za uporabo pri otrocih s srpastocelično anemijo (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Način uporabe

Za peroralno uporabo.

Zdravilo Brilique se lahko jemlje s hrano ali brez nje.

Orodisperzibilne tablete je mogoče uporabiti kot alternativo za filmsko obložene tablete zdravila Brilique jakosti 90 mg pri bolnikih, ki imajo težave z zaužitjem celih tablet ali ki dajejo prednost orodisperzibilnim tabletam. Bolnik mora tableto položiti na jezik, kjer se v slini hitro raztopi. Tableto je mogoče vzeti z vodo ali brez nje (glejte poglavje 5.2). Tableto je mogoče tudi raztopiti v vodi in jo dati po nazogastrični sondi (CH8 ali več). Pomembno je, da se nazogastrično sondo po dajanju mešanice spere z vodo. 60 mg orodisperzibilne tablete ni na voljo.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1 (glejte poglavje 4.8).
- Aktivna patološka krvavitev.
- Anamneza intrakranialne krvavitve (glejte poglavje 4.8).
- Huda okvara jeter (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).
- Sočasna uporaba ticagrelorja z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. s ketokonazolom, klaritromicinom, nefazadonom, ritonavirjem ali atazanavirjem), ker lahko bistveno poveča izpostavljenost ticagrelorju (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Tveganje krvavitev

Uporabo ticagrelorja je treba pri bolnikih z večjim tveganjem krvavitev pretehtati v primerjavi s koristmi preprečevanja aterotrombotičnih dogodkov (glejte poglavji 4.8 in 5.1). Če je ticagrelor klinično indiciran, ga je treba previdno uporabljati v naslednjih skupinah bolnikov:

- Bolniki, nagnjeni h krvavitvam (npr. zaradi nedavne poškodbe, nedavne operacije, koagulacijskih motenj, aktivne ali nedavne gastrointestinalne krvavitve) ali tisti, ki imajo povečano tveganje za poškodbo. Uporaba ticagrelorja je kontraindicirana pri bolnikih z aktivno patološko krvavitvijo, bolnikih z anamnezo intrakranialne krvavitve in bolnikih s hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.3).

- Bolniki, sočasno zdravljeni z zdravili, ki lahko povečajo tveganje krvavitev (npr. nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID), peroralni antikoagulantni in/ali fibrinolitik) v 24 urah od uporabe ticagrelorja.

Transfuzija trombocitov pri zdravih prostovoljcih ni odpravila antiagregacijskega učinka ticagrelorja in ni verjetno, da bi klinično koristila bolnikom s krvavitvijo. Sočasna uporaba ticagrelorja z dezmopresinom ni skrajšala standardiziranega časa krvavitve ("template bleeding time"), zato ni verjetno, da bi bil dezmopresin učinkovit za obvladovanje kliničnih krvavitev (glejte poglavje 4.5).

Antifibrinolitično zdravljenje (aminokaprojska kislina ali traneksaminska kislina) in/ali zdravljenje z rekombinantnim faktorjem VIIa lahko povečajo hemostazo. Uporaba ticagrelorja se lahko nadaljuje, ko je vzrok krvavitve ugotovljen in obvladan.

Operacija

Bolnikom je treba naročiti, da morajo pred načrtovanjem kakršnekoli operacije in preden vzamejo katerokoli novo zdravilo, zdravniku ali zobozdravniku povedati, da jemljejo ticagrelor.

Bolniki z obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG) so imeli v študiji PLATO s ticagrelorjem več krvavitev kot s klopidogetrom, če so prenehali z jemanjem ticagrelorja 1 dan pred operacijo, toda podoben delež hujših krvavitev kot med uporabo klopidogetra, če se je zdravljenje končalo 2 dni ali več pred operacijo (glejte poglavje 4.8). Če ima bolnik predvideno elektivno operacijo in antiagregacijski učinek ni zaželen, je treba uporabo ticagrelorja prekiniti 5 dni pred operacijo (glejte poglavje 5.1).

Bolniki s predhodno možgansko kapjo

Bolniki z AKS in predhodno ishemično možgansko kapjo lahko prejemajo zdravljenje s ticagrelorjem do 12 mesecev (študija PLATO).

Študija PEGASUS ni vključila bolnikov z anamnezo miokardnega infarkta s predhodno ishemično možgansko kapjo. Ker podatkov o več kot enoletnem zdravljenju ni, zdravila pri teh bolnikih ni priporočljivo uporabljati.

Okvara jeter

Pri bolnikih s hudo okvaro jeter je uporaba ticagrelorja kontraindicirana (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Izkušnje s ticagrelorjem pri bolnikih z zmerno okvaro jeter je malo, zato je pri teh bolnikih potrebna previdnost (glejte poglavji 4.2 in 5.2).

Bolniki s tveganjem bradikardnih dogodkov

Holtersko spremljanje EKG je med uporabo ticagrelorja pokazalo večjo pogostnost večinoma asimptomatskih ventrikularnih pavz kot med uporabo klopidogetra. V glavno študijo varnosti in učinkovitosti ticagrelorja niso bili vključeni bolniki s tveganjem bradikardnih dogodkov (npr. bolniki brez srčnega spodbujevalnika in z boleznijo sinusnega vozla, AV-blokom 2. ali 3. stopnje ali sinkopo zaradi bradikardije). Zato je treba ticagrelor zaradi omejenih kliničnih izkušenj pri takšnih bolnikih uporabljati previdno (glejte poglavje 5.1).

Poleg tega je potrebna previdnost, če je ticagrelor uporabljen skupaj z zdravili, ki povzročajo bradikardijo. Vendar pa v preskušanju PLATO po sočasni uporabi z enim ali več zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (npr. 96 % antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, 33 % zaviralca kalcijevih kanalčkov diltiazem in verapamil ter 4 % digoksin) niso ugotovili klinično pomembnih neželenih učinkov (glejte poglavje 4.5).

V holterski podštudiji PLATO je imelo med akutno fazo AKS ventrikularne pavze, ≥ 3 sekund, več bolnikov, ki so dobivali ticagrelor, kot bolnikov, ki so dobivali klopidogetrel. Povečanje števila holtersko ugotovljenih ventrikularnih pavz je bilo med uporabo ticagrelorja v primerjavi s klopidogetrom pri bolnikih s kroničnim srčnim popuščanjem v akutni fazi AKS večje kot v celotni študijski populaciji, ne pa tudi po enem mesecu. S to razliko v tej populaciji bolnikov niso bile

povezane kakšne neželene klinične posledice (vključno s sinkopo ali vstavitvijo srčnega spodbujevalnika) (glejte poglavje 5.1).

Dispneja

Dispneja je bila opisana pri bolnikih, zdravljenih s ticagrelorjem. Dispneja je po navadi blaga do zmerna in pogosto mine, ne da bi bilo treba zdravljenje prekiniti. Bolniki z astmo/kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB) imajo med uporabo ticagrelorja večje absolutno tveganje dispneje (glejte poglavje 4.8). Ticagrelor je treba previdno uporabljati pri bolnikih z astmo in/ali KOPB. Mehanizem ni razjasnjen. Primere novonastale, dolgotrajne ali poslabšane dispneje je treba povsem raziskati; če je bolnik ne prenaša, je treba zdravljenje s ticagrelorjem končati. Za dodatne podrobnosti glejte poglavje 4.8.

Centralna spalna apneja

V obdobju trženja so pri bolnikih, ki so prejeli ticagrelor, poročali o centralni spalni apneji vključno s Cheyne-Stokesovim dihanjem. Če obstaja sum na centralno spalno apnejo, je potrebno razmisliti o nadaljnji klinični oceni.

Zvišanje kreatinina

Med zdravljenjem s ticagrelorjem se koncentracija kreatinina lahko poveča. Mehanizem tega ni razjasnjen. Delovanje ledvic je treba preverjati v skladu z običajno medicinsko prakso. Bolnikom z AKS je delovanje ledvic priporočljivo preveriti tudi en mesec po uvedbi zdravljenja s ticagrelorjem. Posebno pozornost je treba nameniti bolnikom, starim ≥ 75 let, bolnikom z zmerno/hudo okvaro ledvic in tistim, ki sočasno prejemajo antagoniste receptorjev angiotenzina.

Zvišanje sečne kisline

Med zdravljenjem s ticagrelorjem se lahko pojavi hiperurikemija (glejte poglavje 4.8). Previdnost je potrebna pri bolnikih z anamnezo hiperurikemije ali uričnega artritisa. Iz previdnosti zato ticagrelorja ni priporočljivo uporabljati pri bolnikih z urično nefropatijo.

Trombotična trombocitopenična purpura (TTP)

Zelo redko so med uporabo ticagrelorja poročali o trombotični trombocitopenični purpuri (TTP). Značilni zanjo sta trombocitopenija in mikroangiopatična hemolitična anemija, ki ju spremljajo nevrološke spremembe, moteno delovanje ledvic ali zvišana telesna temperatura. TTP je lahko življenjsko nevarna in zahteva takojšnje zdravljenje, vključno s plazmaferezo.

Vpliv na preiskave delovanja trombocitov za diagnosticiranje s heparinom povzročene trombocitopenije (HIT – heparin induced thrombocytopenia)

Pri preiskavi s heparinom povzročene aktivacije trombocitov (HIPA – heparin induced platelet activation), ki se uporablja za diagnosticiranje HIT, protitrombocitni faktor 4/heparinska protitelesa v bolnikovem serumu aktivirajo trombocite zdravih darovalcev v prisotnosti heparina.

Pri bolnikih, ki so prejeli ticagrelor, so poročali o lažno negativnih rezultatih preiskave delovanja trombocitov (to vključuje preiskavo HIPA, a morda ni omejeno le nanjo) za diagnosticiranje HIT. To je povezano z zavrtjem receptorja P2Y₁₂ na trombocitih zdravega darovalca v tej preiskavi zaradi prisotnosti ticagrelorja v bolnikovem serumu/plazmi. Za interpretacijo preiskave delovanja trombocitov v okviru diagnosticiranja HIT mora biti znan podatek o sočasnem zdravljenju s ticagrelorjem.

Pri bolnikih, ki se jim pojavi HIT, je treba oceniti korist in tveganje nadaljnjega zdravljenja s ticagrelorjem, pri tem je treba upoštevati tako protrombotično stanje HIT kot večje tveganje za krvavitve med sočasnim antikoagulantnim zdravljenjem in zdravljenjem s ticagrelorjem.

Drugo

Glede na razmerje med vzdrževalnim odmerkom ASA in relativno učinkovitostjo ticagrelorja v primerjavi s klopidoogrelom, ugotovljeno v študiji PLATO, sočasna uporaba ticagrelorja in visokega vzdrževalnega odmerka ASA (> 300 mg) ni priporočljiva (glejte poglavje 5.1).

Prezgodnje prenehanje

Prezgodnje prenehanje uporabe kateregakoli antiagregacijskega zdravila, tudi zdravila Brilique, lahko poveča tveganje kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta ali možganske kapi zaradi njihove osnovne bolezni. Zato se je treba izogniti prezgodnjemu prenehanju zdravljenja.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Ticagrelor je v prvi vrsti substrat CYP3A4 in blago zavira CYP3A4. Ticagrelor je tudi substrat P-glikoproteina (P-gp) in šibek zaviralec P-gp in lahko poveča izpostavljenost substratom P-gp.

Učinki zdravil in drugih snovi na ticagrelor

Zaviralci CYP3A4

- *Močni zaviralci CYP3A4* – Sočasna uporaba ketokonazola in ticagrelorja je povečala C_{max} ticagrelorja za 2,4-krat in njegovo AUC za 7,3-krat. C_{max} aktivnega presnovka se je zmanjšala za 89 % in njegova AUC za 56 %. Pričakovati je mogoče, da drugi močni zaviralci CYP3A4 (klaritromicin, nefazadon, ritonavir ali atazanavir) vplivajo podobno, zato je sočasna uporaba močnih zaviralcev CYP3A4 s ticagrelorjem kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).
- *Zmerni zaviralci CYP3A4* – Sočasna uporaba diltiazema in ticagrelorja je povečala C_{max} ticagrelorja za 69 % in njegovo AUC do 2,7-krat; C_{max} aktivnega presnovka se je zmanjšala za 38 %, njegova AUC pa se ni spremenila. Ticagrelor ni vplival na koncentracijo diltiazema v plazmi. Pričakovati je mogoče, da drugi zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. amprenavir, aprepitant, eritromicin in flukonazol) vplivajo podobno in se jih prav tako lahko uporablja hkrati s ticagrelorjem.
- Po vsakodnevem zaužitju večjih količin grenivkinega soka (3x200 ml) je bilo opaženo 2 kratno povečanje izpostavljenosti ticagrelorju. Za večino bolnikov ni pričakovati, da bi bila ta stopnja povečane izpostavljenosti klinično pomembna.

Induktorji CYP3A

Sočasna uporaba rifampicina in ticagrelorja je zmanjšala C_{max} ticagrelorja za 73 % in njegovo AUC za 86 %. C_{max} aktivnega presnovka se ni spremenila, njegova AUC pa se je zmanjšala za 46 %. Pričakovati je, da drugi induktorji CYP3A (npr. fenitoin, karbamazepin in fenobarbital) prav tako zmanjšajo izpostavljenost ticagrelorju. Sočasna uporaba ticagrelorja z močnimi induktorji CYP3A lahko zmanjša izpostavljenost ticagrelorju in njegovo učinkovitost, zato njihova sočasna uporaba s ticagrelorjem ni priporočljiva.

Ciklosporin (zaviralec P-gp in CYP3A4)

Sočasna uporaba ciklosporina (600 mg) in ticagrelorja je povečala C_{max} ticagrelorja za 2,3-krat in njegovo AUC za 2,8-krat. V prisotnosti ciklosporina se je AUC aktivnega presnovka povečala za 32 %, njegova C_{max} pa se je zmanjšala za 15 %.

Ni podatkov o sočasni uporabi ticagrelorja z drugimi učinkovinami, ki so prav tako močni zaviralci P-gp in zmerni zaviralci CYP3A4 (npr. verapamil, kinidin) in lahko prav tako povečajo izpostavljenost ticagrelorju. Če se hkratni uporabi ni mogoče izogniti, mora biti sočasno zdravljenje previdno.

Drugo

Klinične farmakološke študije medsebojnega delovanja so pokazale, da sočasna uporaba ticagrelorja s heparinom, enoksaparinom in ASA ali dezmopresinom ni vplivala na farmakokinetiko ticagrelorja ali aktivnega presnovka; prav tako v primerjavi s ticagrelorjem ni vplivala na agregacijo trombocitov, izzvano z ADP. Če so klinično indicirana zdravila, ki vplivajo na hemostazo, jih je treba v kombinaciji s ticagrelorjem uporabljati previdno.

Pri bolnikih z AKS, ki so prejeli morfin, so opažali zapoznelo in zmanjšano izpostavljenost peroralnim zaviralcem P2Y₁₂, vključno s ticagrelorjem in njegovimi aktivnimi presnovki (35-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti ticagrelorju). To medsebojno delovanje je morda posledica zmanjšane motilitete prebavil in velja tudi za druge opioide. Klinični pomen tega ni znan, a podatki kažejo na možnost manjše učinkovitosti ticagrelorja pri bolnikih, ki sočasno prejemajo ticagrelor in morfin. Pri

tistih bolnikih z AKS, pri katerih se uporabi morfina ni mogoče izogniti, hitro zavrtje P2Y₁₂ pa je ključnega pomena, pride v poštev parenteralna uporaba zaviralca P2Y₁₂.

Učinki ticagrelorja na druga zdravila

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP3A4

- *Simvastatin* – Sočasna uporaba ticagrelorja in simvastatina je povečala C_{max} simvastatina za 81 % in njegovo AUC za 56 %; C_{max} simvastatinske kisline je povečala za 64 % in njeno AUC za 52 %, pri nekaterih posameznikih pa so bila povečanja 2- do 3-kratna. Sočasna uporaba ticagrelorja in več kot 40 mg simvastatina na dan lahko povzroči neželene učinke simvastatina in jo je treba pretehtati glede na možne koristi. Simvastatin ni vplival na koncentracijo ticagrelorja v plazmi. Ticagrelor morda podobno vpliva na lovastatin. Sočasna uporaba ticagrelorja z odmerki simvastatina ali lovastatina, večjimi od 40 mg, ni priporočljiva.
- *Atorvastatin* – Sočasna uporaba atorvastatina in ticagrelorja je povečala C_{max} atorvastatinske kisline za 23 % in njeno AUC za 36 %. Podobna povečanja AUC in C_{max} so ugotovili za vse presnovke atorvastatina. Ta povečanja ne veljajo za klinično pomembna.
- Podobnega učinka drugih statinov, ki se presnavljajo s CYP3A4, ni mogoče izključiti. Bolniki, ki so v študiji PLATO dobivali ticagrelor, so jemali različne statine; pri 93 % kohorte PLATO, ki je jemala ta zdravila, ni bilo nobenih pomislekov v zvezi z varnostjo statinov.

Ticagrelor blago zavira CYP3A4. Sočasna uporaba ticagrelorja in substratov CYP3A4 z ozkim terapevtskim indeksom (tj. cisaprida ali alkaloidov ergot) ni priporočljiva, ker ticagrelor lahko poveča izpostavljenost tem zdravilom.

Substrati P-gp (vključno z digoksinom, ciklosporinom)

Sočasna uporaba ticagrelorja je povečala C_{max} digoksina za 75 % in njegovo AUC za 28 %. Sočasna uporaba ticagrelorja je povečala povprečno najmanjšo koncentracijo digoksina za približno 30 %, nekatera individualna največja povečanja pa so segala do 2-krat. C_{max} in AUC ticagrelorja in njegovega aktivnega presnovka se v prisotnosti digoksina nista spremenili. Zato je med sočasno uporabo ticagrelorja in zdravil, ki so odvisna od P-gp in imajo ozek terapevtski indeks (kakršno je digoksin), priporočljiv ustrezen klinični in/ali laboratorijski nadzor (glejte poglavje 4.4).

Ticagrelor ni vplival na koncentracijo ciklosporina v krvi. Vpliv ticagrelorja na druge substrate P-gp ni raziskan.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C9

Sočasna uporaba ticagrelorja in tolbutamida ni spremenila plazemske koncentracije enega ali drugega zdravila. To kaže, da ticagrelor ne zavira CYP2C9 in tako ni verjetno, da bi spremenil presnovo drugih zdravil, npr. varfarina in tolbutamida, s CYP2C9.

Peroralni kontraceptivi

Sočasna uporaba ticagrelorja ter levonorgestrela in etinilestradiola je povečala izpostavljenost etinilestradiolu za približno 20 %, farmakokinetike levonorgestrela pa ni spremenila. Med sočasno uporabo levonorgestrela in etinilestradiola s ticagrelorjem ni pričakovati klinično pomembnega vpliva na učinkovitost peroralnih kontraceptivov.

Zdravila, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo

Zaradi pojavljanja ventrikularnih pavz in bradikardije, ki so večinoma asimptomatske, je previdnost potrebna pri uporabi ticagrelorja sočasno z zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (glejte poglavje 4.4). Vendar pa v preskušanju PLATO po sočasni uporabi z enim ali več zdravili, za katera je znano, da povzročajo bradikardijo (npr. 96 % antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, 33 % zaviralca kalcijevih kanalčkov diltiazem in verapamil ter 4 % digoksin) niso ugotovili klinično pomembnih neželenih učinkov.

Druga sočasna zdravila

V kliničnih študijah so ticagrelor pogosto uporabljali z ASA, zaviralci protonske črpalke, statini, antagonistov adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze in zaviralci receptorjev

angiotenzina, kot je bilo potrebno za dolgotrajno zdravljenje sočasnih bolezni, kratkotrajno pa tudi s heparinom, nizkomolekularnim heparinom in intravenskimi zaviralci GpIIb/IIIa (glejte poglavje 5.1). Znakov klinično pomembnega neželenega medsebojnega delovanja s temi zdravili niso opazili.

Sočasna uporaba ticagrelorja s heparinom, enoksaparinom ali dezmozpresinom ni vplivala na aktivirani parcialni tromboplastinski čas (aPTT), aktivirani koagulacijski čas (ACT) ali teste faktorja Xa. Toda zaradi možnih farmakodinamičnih medsebojnih delovanj je med sočasno uporabo ticagrelorja in zdravil, ki vplivajo na hemostazo, potrebna previdnost.

Zaradi poročil o kožnih krvavitvenih motnjah med uporabo selektivnih zaviralcev prevzema serotonina, (npr. paroksetina, sertralina in citaloprama) je pri sočasni uporabi selektivnih zaviralcev serotonina in ticagrelorja potrebna previdnost, ker lahko poveča tveganje krvavitev.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s ticagrelorjem za preprečitev nosečnosti uporabljati ustrezno kontracepcijsko zaščito.

Nosečnost

O uporabi ticagrelorja pri nosečnicah podatkov ni ali jih je malo. Študije na živalih so pokazale reproduktivne toksične učinke (glejte poglavje 5.3). Ticagrelorja ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo.

Dojenje

Farmakodinamski in toksikološki podatki pri živalih kažejo, da se ticagrelor in njegovi aktivni presnovki izločajo v materinem mleku (glejte poglavje 5.3). Tveganja za novorojenčke/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prekinitvev/prenehanje zdravljenja s ticagrelorjem, upošteva je koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko.

Plodnost

Ticagrelor pri živalih ni vplival na moško ali žensko plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Ticagrelor nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Med zdravljenjem s ticagrelorjem so poročali o omotici in zmedenosti. Bolniki, pri katerih se pojavita ta dva simptoma, naj bodo zato previdni pri vožnji ali upravljanju s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Varnostne značilnosti ticagrelorja so ocenili v dveh velikih preskušanjih izidov 3. faze (PLATO in PEGASUS), ki sta zajeli več kot 39.000 bolnikov (glejte poglavje 5.1).

V preskušanju PLATO je bila incidenca prekinitev zaradi neželenih učinkov med bolniki s ticagrelorjem večja (7,4 %) kot s klopidoogrelom (5,4 %). V preskušanju PEGASUS je bila incidenca prekinitev zaradi neželenih učinkov med bolniki s ticagrelorjem večja kot med tistimi, ki so prejeli samo ASA (16,1 % s 60 mg ticagrelorja in 8,5 % s samo ASA). Najpogosteje opisana neželena učinka pri bolnikih, zdravljenih s ticagrelorjem, sta bila krvavitev in dispneja (glejte poglavje 4.4).

Pregledni seznam neželenih učinkov

Po študijah s ticagrelorjem ali na podlagi poročil iz obdobja trženja so ugotovili naslednje neželene učinke (preglednica 1).

Neželeni učinki so naštetih po MedDRA organskih sistemih (System Organ Class - SOC). Pri vsakem posameznem organskem sistemu so neželeni učinki razvrščeni po kategoriji pogostnosti. Kategorije

pogostnosti so opredeljene po naslednjem dogovoru: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti na podlagi podatkov, ki so na voljo).

Preglednica 1 – Neželeni učinki po pogostnosti in organskih sistemih

Organski sistem Razvrstitev	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
<i>Benigne, maligne in neopredeljene neoplazme (vključno s cistami in polipi)</i>			tumorske krvavitve ^a	
<i>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</i>	krvavitve zaradi bolezni krvi ^b			trombotična trombocitopenična purpura ^c
<i>Bolezni imunskega sistema</i>			preobčutljivost, vključno z angioedemom ^c	
<i>Presnovne in prehranske motnje</i>	hiperurikemija ^d	protin/protinski artritis		
<i>Psihiatrične motnje</i>			zmedenost	
<i>Bolezni živčevja</i>		omotica, sinkopa, glavobol	intrakranialna krvavitev ^m	
<i>Očesne bolezni</i>			očesna krvavitev ^e	
<i>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</i>		vrtočlavinica	krvavitev v ušesu	
<i>Žilne bolezni</i>		hipotenzija		
<i>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</i>	dispneja	krvavitev v dihalih ^f		
<i>Bolezni prebavil</i>		gastrointestinalna krvavitev ^g , driska, navzea, dispepsija, zaprtost	retroperitonealna krvavitev	
<i>Bolezni kože in podkožja</i>		podkožne ali kožne krvavitve ^h , izpuščaji, srbenje		
<i>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</i>			krvavitev v mišice ⁱ	
<i>Bolezni sečil</i>		krvavitev v sečilih ^l		
<i>Motnje reprodukcije in</i>			krvavitve v reproduktivnih	

Organski sistem Razvrstitev	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Neznana pogostnost
<i>dojk</i>			organih ^k	
<i>Preiskave</i>		zvišanje kreatinina v krvi ^d		
<i>Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih</i>		krvavitev po posegu, travmatska krvavitev ^l		

^a npr. krvavitev iz raka sečnega mehurja, raka želodca, raka kolona

^b npr. večja nagnjenost k podplutbam, spontanim hematomom, hemoragični diatezi

^c Ugotovljeni med uporabo po prihodu zdravila na trg

^d Pogostnosti na podlagi laboratorijskih opažanj (Zvišanje sečne kisline na > zgornjo normalno mejo od izhodiščne vrednosti pod referenčnim območjem ali znotraj njega. Zvišanje kreatinina za > 50 % od izhodiščne vrednosti.) in ne groba poročana pogostnost neželenih dogodkov.

^e npr. veznična, mrežnična, znotrajočesna krvavitev

^f npr. epistaksa, hemoptiza

^g npr. krvavitev dlesni, rektalna krvavitev, krvavitev želodčnega ulkusa

^h npr. ekhimoze, koža krvavitev, petehije

ⁱ npr. hemartroza, krvavitev v mišice

^j npr. hematurija, hemoragični cistitis

^k npr. krvavitev iz nožnice, hematospermija, pomenopavzalna krvavitev

^l npr. kontuzija, travmatski hematoma, travmatska krvavitev

^m tj. spontana, s posegom povezana ali travmatska intrakranialna krvavitev

Opis izbranih neželenih učinkov

Krvavitve

Izsledki o krvavitvah v študiji PLATO

Celotne rezultate deležev krvavitev v študiji PLATO prikazuje preglednica 2.

Preglednica 2. - Analiza vseh dogodkov, povezanih s krvavitvami, Kaplan-Meierjeve ocene po 12 mesecih (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg dvakrat na dan n = 9235	Klopidogrel n = 9186	Vrednost p*
PLATO vse hude	11,6	11,2	0,4336
PLATO hude s smrtnim izidom/smrtno nevarne	5,8	5,8	0,6988
PLATO hude, nepovezane s CABG	4,5	3,8	0,0264
PLATO hude, nepovezane s postopki	3,1	2,3	0,0058
PLATO vse hude in blage	16,1	14,6	0,0084
PLATO hude in blage, nepovezane s postopki	5,9	4,3	<0,0001
Hude po opredelitvi TIMI	7,9	7,7	0,5669
Hude in blage po opredelitvi TIMI	11,4	10,9	0,3272

Opredelitve kategorij krvavitev:

Huda krvavitev s smrtnim izidom/smrtno nevarna krvavitev: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina > 50 g/l ali transfuzijo ≥ 4 enot eritrocitov, ali s smrtnim izidom, ali intrakranialna, ali intraperikardialna s tamponado srca, ali s hipovolemničnim šokom ali hudo hipotenzijo, ki zahteva uporabo presorjev ali operacijo.

Hude druge: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina 30-50 g/l ali transfuzijo 2-3 enot eritrocitov, ali povzroči pomembno okvaro.

Blaga krvavitve: Zahteva medicinsko posredovanje za ustavitev ali zdravljenje krvavitve.

Huda krvavitev po TIMI: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina > 50 g/l ali intrakranialna krvavitev.

Blaga krvavitev po TIMI: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina 30-50 g/l.

*Vrednost p je izračunana iz Coxovega modela sorazmernih tveganj s terapevtsko skupino kot edino eksplanatorno spremenljivko.

Ticagrelor in klopidogetrel se nista razlikovala po deležih hudih krvavitev s smrtnim izidom/smrtno nevarnih krvavitvah po PLATO, vseh hudih krvavitev po PLATO, hudih krvavitev po TIMI in blagih krvavitev po TIMI (preglednica 2). Med uporabo ticagrelorja pa se je pojavilo več hudih + blagih krvavitev po PLATO kot med uporabo klopidogetrela. Malo bolnikov v PLATO je imelo krvavitve s smrtnim izidom: 20 (0,2 %) pri ticagrelorju in 23 (0,3 %) pri klopidogetrelu (glejte poglavje 4.4).

Starost, spol, telesna masa, rasa, geografska regija, sočasne bolezni, sočasna zdravljenja in zdravstvena anamneza, vključno s predhodno možgansko kapjo ali tranzitorno ishemično atako, niso bili napovedniki ne vseh in ne s postopki nepovezanih krvavitev po PLATO. Tako niso identificirali nobene posebne skupine s tveganjem kakšne podskupine krvavitev.

Krvavitve, povezane z obvodno operacijo koronarnih arterij:

V študiji PLATO je imelo hude krvavitve s smrtnim izidom/smrtno nevarne krvavitve po merilih PLATO 42 % od 1584 bolnikov (12 % kohorte), ki jim je bila narejena obvodna operacija koronarnih arterij (CABG); med terapevtskima skupinama ni bilo razlik. S CABG povezana krvavitve s smrtnim izidom se je pojavila pri 6 bolnikih v vsaki terapevtski skupini (glejte poglavje 4.4).

Krvavitve, nepovezane z obvodno operacijo koronarnih arterij in nepovezane s postopki:

Ticagrelor in klopidogetrel se nista razlikovala po hudih krvavitvah s smrtnim izidom/smrtno nevarnih krvavitvah (po opredelitvi PLATO), nepovezanih s CABG, toda vse hude po opredelitvi PLATO, hude po TIMI ter hude + blage po TIMI pa so bile s ticagrelorjem pogostejše. Tudi po izločitvi vseh s postopki povezanih krvavitev je bilo, podobno, več krvavitev s ticagrelorjem kot s klopidogetrelom (preglednica 2). Prekinitev zdravljenja zaradi krvavitev, nepovezanih s postopki, so bile s ticagrelorjem pogostejše (2,9 %) kot s klopidogetrelom (1,2 %, $p < 0,001$).

Intrakranialna krvavitve:

S ticagrelorjem je bilo več intrakranialnih krvavitev, nepovezanih s postopki ($n = 27$ krvavitev pri 26 bolnikih, 0,3 %) kot s klopidogetrelom ($n = 14$ krvavitev, 0,2 %); od teh je bilo smrtnih 11 krvavitev s ticagrelorjem in 1 s klopidogetrelom. Ni bilo razlik v vseh krvavitvah s smrtnim izidom.

Izsledki o krvavitvah v študiji PEGASUS

Skupni izidi dogodkov, povezanih s krvavitvami, v študiji PEGASUS so prikazani v preglednici 3.

Preglednica 3 – Analiza vseh dogodkov, povezanih s krvavitvami, Kaplan-Meierjeve ocene po 36 mesecih (PEGASUS)

	Ticagrelor 60 mg dvakrat na dan + ASA N = 6958		Samo ASA N = 6996	
Opazovani dogodki varnosti	KM %	Razmerje ogroženosti (95 % IZ)	KM %	Vrednost p
Kategorije krvavitev, opredeljene po TIMI				
Hude po TIMI	2,3	2,32 (1,68, 3,21)	1,1	< 0,0001
Smrtne	0,3	1,00 (0,44, 2,27)	0,3	1,0000
IKK	0,6	1,33 (0,77, 2,31)	0,5	0,3130
Druge hude po TIMI	1,6	3,61 (2,31, 5,65)	0,5	< 0,0001
Hude ali blage po TIMI	3,4	2,54 (1,93, 3,35)	1,4	< 0,0001
Hude ali blage po TIMI s potrebo po medicinski oskrbi:	16,6	2,64 (2,35, 2,97)	7,0	< 0,0001

Kategorije krvavitev, opredeljene po PLATO				
Hude po PLATO	3,5	2,57 (1,95, 3,37)	1,4	< 0,0001
Smrtne/smrtno nevarne	2,4	2,38 (1,73, 3,26)	1,1	< 0,0001
Druge hude po PLATO	1,1	3,37 (1,95, 5,83)	0,3	< 0,0001
Hude ali blage po PLATO	15,2	2,71 (2,40, 3,08)	6,2	< 0,0001

Opredelitve kategorij krvavitev:

Hude po TIMI: Krvavitev s smrtnim izidom ALI katera koli intrakranialna krvavitev ALI klinični znaki krvavitve z znižanjem hemoglobina (Hgb) za ≥ 50 g/l ali, če Hgb ni na voljo, znižanje hematokrita (Ht) za 15 %.

Smrtne: Krvavitev, ki je neposredno povzročila smrt v 7 dneh.

IKK: Intrakranialna krvavitev.

Druge hude po TIMI: Hude krvavitve po TIMI, ki niso IKK in brez smrtnega izida.

Blage po TIMI: Klinično opazna z znižanjem hemoglobina od 30 do 50 g/l

TIMI s potrebo po medicinski oskrbi: Zahteva ukrepanje ALI povzroči sprejem v bolnišnico ALI zahteva ovrednotenje.

Hude smrtne/smrtne nevarne po PLATO: Krvavitev s smrtnim izidom ALI katera koli intrakranialna krvavitev ALI intraperikardialna krvavitev s tamponado srca ALI hipovolemični šok ali huda hipotenzija, ki zahteva presorska/inotropna zdravila ali operacijo ALI klinično opazna z znižanjem hemoglobina za > 50 g/l ali transfuzijo ≥ 4 enot eritrocitov.

Druge hude po PLATO: Pomembna, onesposablajoča ALI klinično opazna z znižanjem hemoglobina 30-50 g/l ALI transfuzijo 2-3 enot eritrocitov.

Blage po PLATO: Zahteva medicinsko ukrepanje za ustavitev ali zdravljenje krvavitve.

V študiji PEGASUS je bilo hudih krvavitev po TIMI s 60 mg ticagrelorja dvakrat na dan več kot s samo ASA. V primerjavi z ASA samo ni bilo večjega tveganja za krvavitve s smrtnim izidom, tveganje za intrakranialne krvavitve pa se je povečalo le malo. V študiji je bilo malo krvavitev s smrtnim izidom, 11 (0,3 %) med uporabo 60 mg ticagrelorja in 12 (0,3 %) med uporabo same ASA. Opaženo večje tveganje za hude krvavitve po TIMI s 60 mg ticagrelorja je bilo predvsem posledica večje pogostnosti drugih hudih krvavitev po TIMI, ki so jo povzročili dogodki v organskem sistemu "Prebavila".

Podobne vzorce povečanja kot pri hudih po TIMI so opažali v kategorijah krvavitev hude in blage po TIMI, hude po PLATO in hude in blage po PLATO (glejte preglednico 3). Prekinitev zdravljenja zaradi krvavitve je bila med uporabo 60 mg ticagrelorja pogostejša (6,2 %) kot med uporabo same ASA (1,5 %). Večina teh krvavitev je bila manj izrazita (opredeljene kot potreba po medicinski oskrbi po TIMI), npr. epistaksa, podplutbe in hematomi.

Profil krvavitev med uporabo 60 mg ticagrelorja je bil dosleden v več vnaprej opredeljenih podskupinah (npr. po starosti, spolu, telesni masi, rasi, geografski regiji, sočasnih boleznih, sočasnem zdravljenju in zdravstveni anamnezi) za hude krvavitve po TIMI, hude in blage po TIMI in hude po PLATO.

Intrakranialna krvavitev:

Spontane intrakranialne krvavitve so opažali v podobnih deležih med uporabo 60 mg ticagrelorja in med uporabo same ASA (n = 13, 0,2 % v obeh terapevtskih skupinah). Travmatskih in intrakranialnih krvavitev po posegih je bilo malo več med uporabo 60 mg ticagrelorja (n = 15, 0,2 %) kot med uporabo same ASA (n = 10, 0,1 %). Med uporabo 60 mg ticagrelorja je bilo 6 intrakranialnih krvavitev s smrtnim izidom, med uporabo same ASA pa 5 intrakranialnih krvavitev s smrtnim izidom. Incidenca intrakranialnih krvavitev je bila v obeh terapevtskih skupinah majhna upošteva pomembno komorbidnost in srčno-žilne dejavnike tveganja v raziskovani populaciji.

Dispneja

Pri bolnikih, zdravljenih s ticagrelorjem, je opisana dispneja, občutek težkega dihanja. Skupaj so se v študiji PLATO neželeni dogodki z dispnejo (dispneja, dispneja v mirovanju, dispneja med naporom, paroksizmalna nočna dispneja in nočna dispneja) pojavili pri 13,8 % bolnikov, zdravljenih s ticagrelorjem, in pri 7,8 % bolnikov, zdravljenih s klopidogetrom. V študiji PLATO so raziskovalci dispnejo ocenili za vzročno povezano z uporabo zdravila pri 2,2 % bolnikov, ki so prejeli ticagrelor, in 0,6 % tistih, ki so prejeli klopidogetrol in malo je bilo resnih (ticagrelor 0,14 %, klopidogetrol 0,14 %).

klopidogrel 0,02 %) (glejte poglavje 4.4). Večina opisanih simptomov z dispnejo je bila blagih do zmernih in večina jih je bila zabeleženih kot enkratni pojav zgodaj po začetku zdravljenja.

V primerjavi s klopidogrelom imajo lahko bolniki z astmo/KOPB, ki dobivajo ticagrelor, večje tveganje ne-resne dispneje (3,29 % s ticagrelorjem v primerjavi z 0,53 % s klopidogrelom) in resne dispneje (0,38 % s ticagrelorjem v primerjavi z 0,00 % s klopidogrelom). Absolutno gledano je bilo tveganje večje kot v celotni populaciji PLATO. Ticagrelor je treba previdno uporabljati pri bolnikih z astmo in/ali KOPB (glejte poglavje 4.4).

Približno 30 % epizod je minilo v 7 dneh. Študija PLATO je zajela bolnike, ki so izhodiščno imeli srčno popuščanje, KOPB ali astmo; pri teh in pa pri starejših bolnikih je bila verjetnost dispneje večja. Zaradi dispneje je zdravljenje s ticagrelorjem prekinilo 0,9 % bolnikov, zdravljenje s klopidogrelom pa 0,1 % bolnikov. Večja incidenca dispneje s ticagrelorjem ni povezana z novim nastankom ali poslabšanjem bolezni srca ali pljuč (glejte poglavje 4.4). Ticagrelor ne vpliva na teste delovanja pljuč.

V preskušanju PEGASUS so dispnejo zabeležili pri 14,2 % bolnikov, ki so jemali 60 mg ticagrelorja dvakrat na dan, in pri 5,5 % bolnikov, ki so jemali le ASA. Tako kot v preskušanju PLATO je bila dispneja v večini zabeleženih primerov blaga do zmerna (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki so navajali dispnejo, so bili praviloma starejši in so pogosteje že izhodiščno imeli dispnejo, KOPB ali astmo.

Preiskave

Zvišanje sečne kisline: V študiji PLATO se je koncentracija sečne kisline v serumu povečala nad zgornjo normalno mejo pri 22 % bolnikov, ki so dobivali ticagrelor, in pri 13 % tistih, ki so dobivali klopidogrel. Ustrezne številke v študiji PEGASUS so bile 9,1 % z 90 mg ticagrelorja, 8,8 % s 60 mg ticagrelorja in 5,5 % s placebom. Povprečna koncentracija sečne kisline v serumu se je s ticagrelorjem povečala za približno 15 % in s klopidogrelom za približno 7,5 %. Po prenehanju zdravljenja se je po ticagrelorju zmanjšala za približno 7 %, po klopidogrelu pa zmanjšanja niso opazili. V študiji PEGASUS so ugotovili reverzibilno zvišanje povprečne koncentracije sečne kisline v serumu za 6,3 % z 90 mg ticagrelorja in za 5,6 % s 60 mg ticagrelorja, medtem ko se je v skupini s placebom znižala za 1,5 %. V študiji PLATO je bila pogostnost protinskega artritisa 0,2 % s ticagrelorjem in 0,1 % s klopidogrelom. Ustrezne številke za protin/protinski artritis v študiji PEGASUS so bile 1,6 % z 90 mg ticagrelorja, 1,5 % s 60 mg ticagrelorja in 1,1 % s placebom.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Bolniki ticagrelor dobro prenašajo v enkratnih odmerkih do 900 mg. V eni sami študiji naraščajočih odmerkov so bili gastrointestinalni toksični učinki tisti, ki so omejili odmere. Med drugimi klinično pomembnimi neželenimi učinki, ki se lahko pojavijo v primeru prevelikega odmerjanja, so dispneja in prekatne pavze (glejte poglavje 4.8).

V primeru prevelikega odmerjanja se lahko pojavijo zgoraj omenjeni možni neželeni učinki in v poštev je potrebno vzeti EKG-nadzor.

Trenutno ni antidota, ki bi odpravil učinke ticagrelorja in učinkovina se z dializo ne odstrani (glejte poglavje 5.2). Zdravljenje prevelikega odmerjanja mora upoštevati standardno lokalno medicinsko prakso. Pričakovani učinek čezmernega odmerjanja ticagrelorja je podaljšanje tveganja krvavitve, povezano z zavrtjem trombocitov. Ni verjetno, da bi transfuzija trombocitov klinično koristila bolnikom s krvavitvijo (glejte poglavje 4.4). Če se pojavi krvavitev, je treba uporabiti druge ustrezne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci agregacije trombocitov brez heparina
Oznaka ATC: B01AC24

Mehanizem delovanja

Zdravilo Brilique vsebuje ticagrelor, učinkovino iz kemične skupine ciklopentiltriazolopirimidinov (CPTP). Ta učinkovina je peroralni, neposredno delujoči in selektivni antagonist receptorja P2Y₁₂, na katerega se reverzibilno veže in prepreči z ADP posredovano, od P2Y₁₂ odvisno, aktivacijo in agregacijo trombocitov. Ticagrelor ne prepreči vezave ADP, temveč z vezavo na receptor P2Y₁₂ prepreči prevajanje signalov, sproženih z ADP. Ker trombociti sodelujejo pri začetku in/ali razvoju trombotičnih zapletov aterosklerotične bolezni, zavrtje njihovega delovanja dokazano zmanjša tveganje za srčno-žilne dogodke, kot so smrt, miokardni infarkt ali možganska kap.

Ticagrelor poveča tudi lokalno koncentracijo endogenega adenoзина z zavrtjem ravnotežnega nukleozidnega prenašalca 1 (ENT-1 – equilibrative nucleoside transporter-1).

Ugotovljeno je, da ticagrelor pri zdravih osebah in bolnikih z akutnim koronarnim sindromom poveča naslednje učinke, izzvane z adenzinom: vazodilatacijo (merjeno s povečanjem koronarnega pretoka krvi pri zdravih prostovoljcih in bolnikih z akutnim koronarnim sindromom; glavobol), zavrtje delovanja trombocitov (v polni človeški krvi *in vitro*) in dispnejo. Vendar pa povezava med opaženim dvigom koncentracije adenoзина in kliničnimi izidi (npr.: obolevnost/umrljivost) ni povsem pojasnjena.

Farmakodinamski učinki

Začetek delovanja

Pri bolnikih s stabilno boleznijo koronarnih arterij, ki prejemajo ASA, se farmakološki učinek ticagrelorja pojavi hitro. To se kaže s povprečno 41 % zavrtjem agregacije trombocitov (IPA – inhibition of platelet aggregation) 0,5 ure po 180-mg polnilnem odmerku ticagrelorja in največjim učinkom IPA 89 % v 2 do 4 urah po odmerku in se ohrani od 2 do 8 ur. 90 % bolnikov je imelo končno IPA do 2. ure po odmerku > 70 %.

Konec delovanja

Če je načrtovana koronarna obvodna operacija (CABG), je tveganje krvavitve s ticagrelorjem večje kot s klopido-grelom, če se uporaba preneha v manj kot 96 urah pred posegom.

Podatki o prehodu

Prehod s 75 mg klopido-grela na 90 mg ticagrelorja dvakrat na dan povzroči absolutno povečanje IPA za 26,4 %, prehod s ticagrelorja na klopido-grel pa absolutno zmanjšanje IPA za 24,5 %. Bolniki lahko preidejo s klopido-grela na ticagrelor brez prekinitve antiagregacijskega učinka (glejte poglavje 4.2).

Klinična učinkovitost in varnost

Klinični dokazi o učinkovitosti in varnosti ticagrelorja izvirajo iz dveh preskušanj 3. faze:

- Študije PLATO [*PLATelet Inhibition and Patient Outcomes*], ki je primerjala ticagrelor in klopidogetel, oba v kombinaciji z ASA in drugim standardnim zdravljenjem.
- Študije PEGASUS TIMI-54 [*PrEvention with TicaGrelor of SecondAry Thrombotic Events in High-RiSk AcUte Coronary Syndrome Patients*], ki je primerjala ticagrelor v kombinaciji z ASA z uporabo ASA same.

Študija PLATO (akutni koronarni sindromi)

Študija PLATO je vključila 18.624 bolnikov, pregledanih v 24 urah po začetku simptomov nestabilne angine pektoris (AP), miokardnega infarkta brez elevacije ST (NSTEMI) ali miokardnega infarkta z elevacijo ST (STEMI) ter so bili uvodoma zdravljeni farmakološko, s perkutanim koronarnim posegom (PCI) ali obvodno operacijo koronarnih arterij (CABG).

Klinična učinkovitost

Ob vsakodnevem jemanju ASA je bil ticagrelor v odmerku 90 mg dvakrat na dan superioren od 75 mg klopidogetela na dan pri preprečevanju sestavljenega opazovanega dogodka (kardiovaskularna [KV] smrt, miokardni infarkt [MI] ali možganska kap), pri čemer sta bila glavna dejavnika razlike kardiovaskularna smrt in miokardni infarkt. Bolniki so dobili 300-mg polnilni odmerek klopidogetela (600-mg odmerek je bil možen v primeru PCI) ali 180 mg ticagrelorja.

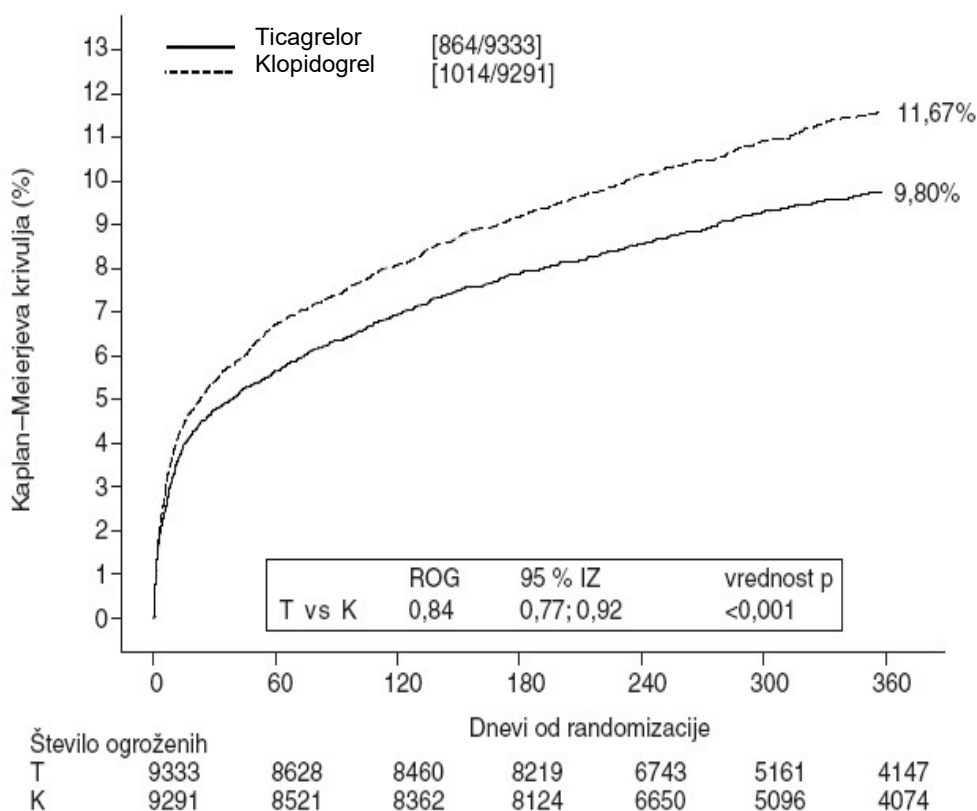
Rezultat se je pojavil zgodaj (absolutno zmanjšanje tveganja [ARR – absolute risk reduction] 0,6 % in relativno zmanjšanje tveganja [RRR – relative risk reduction] 12 % po 30 dneh), s stalnim terapevtskim učinkom med celotnim 12-mesečnim obdobjem, kar pomeni ARR 1,9 % na leto in RRR 16 %. To kaže, da je bolnike ustrezno z 90 mg ticagrelorja dvakrat na dan zdraviti 12 mesecev (glejte poglavje 4.2). Zdravljenje 54 bolnikov z akutnimi koronarnimi sindromi s ticagrelorjem namesto s klopidogetelom bo preprečilo 1 aterotrombotičen dogodek, zdravljenje 91 bolnikov bo preprečilo 1 kardiovaskularno smrt (glejte sliko 1 in preglednico 4).

Kot kaže, je ta terapevtski učinek ticagrelorja pred klopidogetelom stalen po številnih podskupinah, vključno s telesno maso, spolom, zdravstveno anamnezo sladkorne bolezni, tranzitorno ishemično atako ali nehemoragično možgansko kapjo oz. revaskularizacijo, sočasnimi zdravili (vključno s heparini, zaviralci GpIIb/IIIa in zaviralci protonske črpalke; glejte poglavje 4.5), diagnozo končnega indeksnega dogodka (STEMI, NSTEMI ali nestabilna AP) ter terapevtske poti, nameravane pri randomizaciji (invazivna ali neinvazivna).

Šibko značilno terapevtsko interakcijo so ugotovili z regijo, pri čemer je razmerje ogroženosti (Rog) za primarni opazovani dogodek v korist ticagrelorja v preostalih delih sveta, v korist klopidogetela pa v Severni Ameriki, ki je predstavljala približno 10 % celotne raziskovane populacije (vrednost p za interakcijo = 0,045). Eksploratorne analize so pokazale možno povezavo med odmerkom ASA, tako da je bila opažena manjša učinkovitost ticagrelorja z večanjem odmerkov ASA. Kronični dnevni odmerki ASA ob uporabi ticagrelorja morajo biti od 75 do 150 mg (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Slika 1 kaže oceno tveganja do prvega pojava kateregakoli dogodka v sestavljeni končni točki učinkovitosti.

Slika 1 – Analiza primarnega sestavljenega kliničnega opazovanega dogodka KV smrti, MI in možganske kapi (PLATO)



Ticagrelor je zmanjšal pojavljanje primarnega sestavljenega opazovanega dogodka v primerjavi s klopidogetrelom tako v populaciji z nestabilno angino pektoris/NSTEMI kot s STEMI (preglednica 4). Zdravilo Brilique 90 mg dvakrat na dan je torej mogoče uporabljati skupaj z nizkoodmerno ASA pri bolnikih z AKS (nestabilno angino pektoris, miokardnim infarktom brez dviga ST [NSTEMI]) ali z dvigom ST [STEMI]), vključno s konzervativno zdravljenimi bolniki in bolniki, zdravljenimi s perkutano koronarno intervencijo (PKI) ali obvodno koronarno operacijo.

Preglednica 4. - Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti (PLATO)

	Ticagrelor 90 mg dvakrat na dan (% bolnikov z dogodkom) n = 9333	Klopidogrel 75 mg enkrat na dan (% bolnikov z dogodkom) n = 9291	ARR^a (%/leto)	RRR^a (%) (95 % IZ)	Vrednost p
KV smrt, MI (izklj. nemi MI) ali možganska kap	9,3	10,9	1,9	16 (8, 23)	0,0003
Invazivni namen	8,5	10,0	1,7	16 (6, 25)	0,0025
Neinvazivni namen	11,3	13,2	2,3	15 (0,3, 27)	0,0444 ^d
KV smrt	3,8	4,8	1,1	21 (9, 31)	0,0013
MI (izključujoč nemi MI) ^b	5,4	6,4	1,1	16 (5, 25)	0,0045
Možganska kap	1,3	1,1	-0,2	-17 (-52, 9)	0,2249
Umrljivost zaradi vseh vzrokov, MI (izklj. nemi MI) ali možganska kap	9,7	11,5	2,1	16 (8, 23)	0,0001
KV smrt, vsi MI, možganska kap, RPI, PI, TIA ali drugi ATD ^c	13,8	15,7	2,1	12 (5, 19)	0,0006
Umrljivost zaradi vseh vzrokov	4,3	5,4	1,4	22 (11, 31)	0,0003 ^d
Potrjena tromboza na opornici	1,2	1,7	0,6	32 (8, 49)	0,0123 ^d

^aARR = absolutno zmanjšanje tveganja RRR = relativno zmanjšanje tveganja = (1 - razmerje ogroženosti) x 100 %.

Negativno RRR pomeni povečanje relativnega tveganja

^bizključujoč nemi MI

^cRPI = resna ponovna ishemija, PI = ponovna ishemija, TIA = tranzitorna ishemična ataka, ATD = arterijski trombotični dogodek. Vsi MI vključujejo neme MI, pri čemer je kot datum dogodka upoštevan datum ugotovitve.

^dnominalna vrednost značilnost; vsi drugi so formalno statistično značilni po vnaprej opredeljenem hierarhičnem testiranju.

Genetska podštudija PLATO

Na podlagi genotipizacije 10.285 bolnikov glede CYP2C19 in ABCB1 v študiji PLATO so analizirali povezanost genotipskih skupin z izidi v študiji PLATO. Genotip CYP2C19 ali ABCB1 ni bistveno vplival na superiornost ticagrelorja v primerjavi s klopidogrelom za zmanjšanje hudih kardiovaskularnih dogodkov. Podobno kot v študij PLATO v celoti se vse hude krvavitve po PLATO med ticagrelorjem in klopidogrelom niso razlikovale, ne glede na genotip CYP2C19 ali ABCB1. Hudih, s CABG nepovezanih krvavitev po PLATO je bilo s ticagrelorjem več kot s klopidogrelom pri bolnikih, ki so imeli izgubo enega ali več funkcijskih alelov CYP2C19, a je bilo podobno kot s klopidogrelom pri bolnikih brez izgube funkcijskega alela.

Kombinirana učinkovitost in varnost skupaj

Kombiniran sestavljeni opazovani dogodek učinkovitosti in varnosti (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt, možganska kap ali "vse hude" krvavitve po opredelitvi PLATO) kaže, da koristi glede učinkovitosti ticagrelorja v primerjavi s klopidogrelom ne odpravijo hudi krvavitveni dogodki (ARR 1,4 %, RRR 8 %, razmerje ogroženosti 0,92, p = 0,0257) v 12 mesecih po akutnem koronarnem sindromu.

Klinična varnost

Holterska podštudija:

Za proučitev pojavljanja ventrikularnih pavz in drugih epizod motenj srčnega ritma so v študiji PLATO opravili holtersko monitorizacijo v podskupini skoraj 3000 bolnikov, od katerih jih je približno 2000 imelo posnetke tako v akutni fazi akutnega koronarnega sindroma kot po enem mesecu. Primarna spremenljivka zanimanja je bil pojav ventrikularnih pavz ≥ 3 sekunde. V akutni fazi je imelo ventrikularne pavze več bolnikov, ki so prejeli ticagrelor (6,0 %), kot tistih, ki so prejeli klopidogetrel (3,5 %); po 1 mesecu sta bila ta deleža 2,2 % in 1,6 % (glejte poglavje 4.4). Porast ventrikularnih pavz v akutni fazi AKS je bil izrazitejši pri bolnikih, ki so dobivali ticagrelor in so imeli anamnezo kongestivnega srčnega popuščenja (9,2 % v primerjavi s 5,4 % med bolniki brez takšne anamneze; pri bolnikih, ki so dobivali klopidogetrel, 4,0 % pri tistih z anamnezo kongestivnega srčnega popuščenja in 3,6 % pri tistih brez takšne anamneze. Te razlike po enem mesecu ni bilo: s ticagrelorjem 2,0 % med bolniki z anamnezo kongestivnega srčnega popuščenja in 2,1 % pri bolnikih brez takšne anamneze, s klopidogetrelom pa 3,8 % v primerjavi z 1,4 %. S to razliko v tej populaciji bolnikov niso bile povezane kakšne neželene klinične posledice (vključno z vstavitvijo srčnega spodbujevalnika).

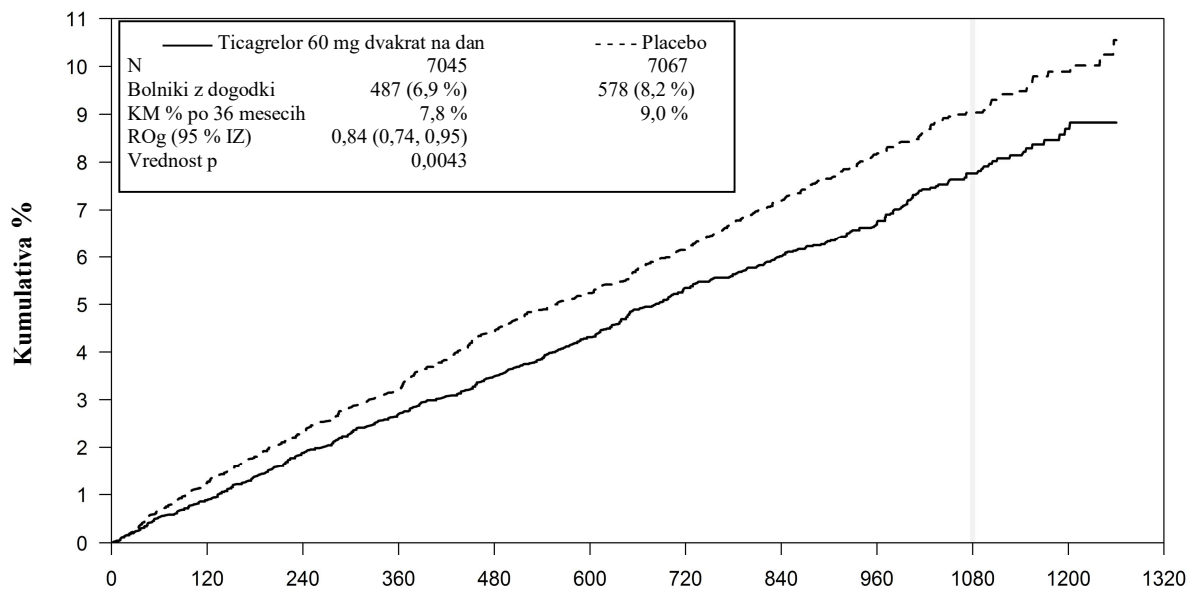
Študija PEGASUS (anamneza miokardnega infarkta)

Študija PEGASUS TIMI-54 je bila z dogodki vodena, randomizirana, dvojno slepa, s placebom kontrolirana mednarodna multicentrična študija vzporednih skupin z 21.162 bolniki. Njen namen je bil oceniti preprečevanje aterosklerotičnih dogodkov s ticagrelorjem, uporabljenim v dveh odmerkih (ali 90 mg dvakrat na dan ali 60 mg dvakrat na dan) v kombinaciji z nizkim odmerkom ASA (75-150 mg), v primerjavi s samo ASA pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta in dodatnimi dejavniki tveganja za aterotrombozo.

Za sodelovanje so bili primerni bolniki, stari 50 let ali več, z anamnezo miokardnega infarkta (od 1 do 3 leta pred randomizacijo) in vsaj enim od naslednjih dejavnikov tveganja za aterotrombozo: starost ≥ 65 let, sladkorna bolezen, ki zahteva zdravljenje, drugi predhodni miokardni infarkt, znaki večžilne bolezni koronarnih arterij ali kronično moteno delovanje ledvic, ki ni v končni fazi.

Bolniki niso bili primerni, če so imeli načrtovano uporabo antagonistov receptorjev P2Y₁₂, dipiridamola, cilostazola ali antikoagulantov med obdobjem študije; če so imeli motnjo strjevanja krvi ali anamnezo ishemične možganske kapi ali intrakranialne krvavitve, tumor osrednjega živčevja ali intrakranialno žilno nepravilnost; če so imeli gastrointestinalno krvavitev v zadnjih 6 mesecih ali večjo operacijo v zadnjih 30 dneh.

Slika 2 - Analiza primarnega sestavljenega kliničnega opazovanega dogodka kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta in možganske kapi (PEGASUS)



Število ogroženih	Dnevi od randomizacije										
Ti 60 mg	7045	6948	6857	6784	6711	6357	5904	4926	3698	2055	710
Placebo	7067	6950	6842	6761	6658	6315	5876	4899	3646	2028	714

Preglednica 5 - Analiza primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov učinkovitosti (PEGASUS)

Značilnost	Ticagrelor 60 mg dvakrat na dan + ASA N = 7045			Samo ASA N = 7067		Vrednost p
	Bolniki z dogodki	KM %	ROg (95 % IZ)	Bolniki z dogodki	KM %	
Primarni opazovani dogodek						
Sestavljeni: KV smrt/MI/ možganska kap	487 (6,9 %)	7,8 %	0,84 (0,74, 0,95)	578 (8,2 %)	9,0 %	0,0043 (z)
KV smrt	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	0,0676
MI	285 (4,0 %)	4,5 %	0,84 (0,72, 0,98)	338 (4,8 %)	5,2 %	0,0314
Možganska kap	91 (1,3 %)	1,5 %	0,75 (0,57, 0,98)	122 (1,7 %)	1,9 %	0,0337
Sekundarni opazovani dogodek						
KV smrt	174 (2,5 %)	2,9 %	0,83 (0,68, 1,01)	210 (3,0 %)	3,4 %	-
Umrljivost zaradi vseh vzrokov	289 (4,1 %)	4,7 %	0,89 (0,76, 1,04)	326 (4,6 %)	5,2 %	-

Razmerje ogroženosti in vrednosti p so izračunani ločeno za ticagrelor v primerjavi z zdravljenjem z ASA samo iz Coxovega modela sorazmernih ogroženosti s terapevtsko skupino kot edino eksplanatorno spremenljivko.

KM odstotek, izračunan po 36 mesecih.

Opomba: števila prvih dogodkov elementov KV smrti, MI in možganske kapi so dejanska števila prvih dogodkov za vsak element in se ne seštevajo do števila dogodkov v sestavljenem opazovanem dogodku,

(z) označuje statistično značilnost.

IZ = interval zaupanja, KV = kardiovaskularen, ROg = razmerje ogroženosti, KM = Kaplan-Meier, MI = miokardni infarkt, N = število bolnikov.

Shemi s ticagrelorjem 60 mg dvakrat na dan in 90 mg dvakrat na dan v kombinaciji z ASA sta bili za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov (sestavljene opazovani dogodek: kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt in možganska kap) superiorni nad samo ASA z doslednim terapevtskim učinkom med celotnim obdobjem študije. S 60 mg ticagrelorja je bilo RRR 16 % in ARR 1,27 %, z 90 mg ticagrelorja pa je bilo RRR 15 % in ARR 1,19 %.

Profila učinkovitosti 90 mg in 60 mg sta bila sicer podobna, vendar obstajajo dokazi, da ima manjši odmerek boljše prenašanje in varnostne značilnosti, kar zadeva tveganje za krvavitve in dispnejo. Zato je pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta in velikega tveganja za aterotrombotične dogodke za preprečevanje aterotrombotičnih dogodkov (kardiovaskularna smrt, miokardni infarkt in možganska kap) priporočljivo uporabljati le zdravilo Brilique 60 mg dvakrat na dan skupaj z ASA.

Ticagrelor 60 mg dvakrat na dan je v primerjavi s samo ASA značilno zmanjšal primarni sestavljeni opazovani dogodek kardiovaskularne smrti, miokardnega infarkta in možganske kapi. Vsak od elementov je pripomogel k zmanjšanju primarnega sestavljenega opazovanega dogodka (kardiovaskularna smrt 17 % RRR, miokardni infarkt 16 % RRR in možganska kap 25 % RRR).

RRR za sestavljeni opazovani dogodek od 1. do 360. dne (17 % RRR) in od 361. dne naprej (16 % RRR) je bilo podobno. Podatkov o učinkovitosti in varnosti ticagrelorja po več kot 3 letih podaljšane zdravljenja je malo.

Če so 60 mg ticagrelorja dvakrat na dan uvedli klinično stabilnim bolnikom več kot 2 leti po miokardnem infarktu ali več kot eno leto po prenehanju zdravljenja s predhodnim zaviralcem receptorjev ADP, niso ugotovili koristi (nobenega zmanjšanja primarnega sestavljenega opazovanega dogodka, ki je obsegal kardiovaskularno smrt, miokardni infarkt in možgansko kap, a porast hudih krvavitev) (glejte tudi poglavje 4.2).

Klinična varnost

Delež prekinitve uporabe 60 mg ticagrelorja zaradi krvavitev in dispneje je bil pri bolnikih, starejših od 75 let, večji (42 %) kot pri mlajših bolnikih (razpon: od 23 do 31 %) in razlika v primerjavi s placebom je bila pri bolnikih, starejših od 75 let, več kot 10 % (42 % v primerjavi z 29 %).

Pediatrična populacija

V randomizirani, dvojno slepi študiji vzporednih skupin III. faze (HESTIA 3) je bilo 193 pediatričnih bolnikov (starih od 2 do manj kot 18 let) s srpastocelično anemijo randomiziranih v skupino, ki je prejela placebo, ali v skupino, zdravljeno s ticagrelorjem v odmerkih od 15 mg do 45 mg dvakrat na dan, odvisno od telesne mase. Mediana inhibicije trombocitov v stanju dinamičnega ravnovesja je znašala 35 % tik pred naslednjim odmerkom ticagrelorja in 56 % 2 uri po odmerku.

Pri deležu vazookluzivnih kriz niso opazili koristi zdravljenja s ticagrelorjem v primerjavi s placebom.

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Brilique za vse skupine pediatrične populacije pri akutnih koronarnih sindromih (AKS) in anamnezi miokardnega infarkta (MI) (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ticagrelor ima linearno farmakokinetiko in izpostavljenost ticagrelorju in njegovemu aktivnemu presnovku (AR-C124910XX) sta približno sorazmerni odmerku do 1260 mg.

Absorpcija

Absorpcija ticagrelorja je hitra in mediani t_{max} je približno 1,5 ure. Glavni presnovek v obtoku, AR-C124910XX, (ki je tudi aktiven) nastane iz ticagrelorja hitro; mediani t_{max} je približno 2,5 ure. Po peroralni uporabi enkratnega odmerka 90 mg ticagrelorja na tešče pri zdravih osebah je C_{max} 529 ng/ml in AUC 3451 ng*h/ml. Razmerje presnovek matična snov je za C_{max} 0,28 in za AUC 0,42. Farmakokinetika ticagrelorja in AR-C124910XX je bila pri bolnikih z anamnezo miokardnega infarkta na splošno podobna kot v populaciji z AKS. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize v študiji PEGASUS je bila med uporabo 60 mg ticagrelorja mediana C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 391 ng/ml in AUC 3801 ng*h/ml. Med uporabo 90 mg ticagrelorja je bila C_{max} v stanju dinamičnega ravnovesja 627 ng/ml in AUC 6255 ng*h/ml.

Ocenjena povprečna absolutna biološka uporabnost ticagrelorja je bila 36 %. Zaužitje zelo mastnega obroka je povzročilo 21 % povečanje ticagrelorjeve AUC in 22 % zmanjšanje C_{max} aktivnega presnovka, ni pa vplivalo na C_{max} ticagrelorja ali AUC aktivnega presnovka. Te majhne spremembe veljajo za minimalno klinično pomembne, zato je ticagrelor mogoče jemati s hrano ali brez nje. Ticagrelor in aktivni presnovek sta oba substrata P-gp.

Orodisperzibilne tablete ticagrelorja, raztopljene v slini in zaužite brez vode ali raztopljene v vodi in dane po nazogastrični sondi v želodec, so bioekvivalentne filmsko obloženim celim tabletam (AUC in C_{max} ticagrelorja in aktivnega presnovka sta znotraj 80-125 %). Če je bila orodisperzibilna tableta raztopljena v slini in zaužita z vodo, je bila AUC ticagrelorja podobna, njegova C_{max} pa približno 15 % nižja kot pri filmsko obloženih tabletah. Ni verjetno, da bi bila majhna opažena razlika v C_{max} klinično pomembna.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve ticagrelorja v stanju dinamičnega ravnovesja je 87,5 l. Ticagrelor in njegov aktivni presnovek sta v veliki meri vezana na človeške beljakovine v plazmi (> 99,0 %).

Biotransformacija

CYP3A4 je glavni encim, odgovoren za presnovo ticagrelorja in nastanek aktivnega presnovka; njuna medsebojna delovanja z drugimi substrati CYP3A segajo od aktivacije do zavrtja.

Glavni presnovek ticagrelorja je AR-C124910XX, ki je tudi aktiven, kot je bilo ugotovljeno z vezavo na trombocitni ADP-receptor P2Y₁₂ *in vitro*. Sistemska izpostavljenost aktivnemu presnovku je približno 30 do 40 % tiste, ki je dosežena s ticagrelorjem.

Izločanje

Primarna pot odstranjevanja ticagrelorja je presnova v jetrih. Po uporabi radioaktivno označenega ticagrelorja je povprečni delež izločene radioaktivnosti 84 % (57,8 % v blatu, 26,5 % v urinu). Pojavljanje ticagrelorja in aktivnega presnovka v urinu je bilo za oba manj kot 1 % odmerka. Primarna pot odstranjevanja aktivnega presnovka je najverjetneje z biliarno sekrecijo. Povprečni t_{1/2} je bil približno 7 ur za ticagrelor in 8,5 ure za aktivni presnovek.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Pri starejših osebah (≥ 75 let) z AKS so v primerjavi z mlajšimi s populacijsko farmakokinetično analizo ugotovili večjo izpostavljenost ticagrelorju (približno 25 % za C_{max} in AUC) in njegovemu aktivnemu presnovku. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne (glejte poglavje 4.2).

Pediatrična populacija

Pri otrocih s srpastocelično anemijo so na voljo omejeni podatki (glejte poglavji 4.2 in 5.1). V študiji HESTIA 3 so bolnikom, starim od 2 do manj kot 18 let, s telesno maso ≥ 12 do ≤ 24 kg, > 24 do ≤ 48 kg in > 48 kg, dajali ticagrelor v obliki pediatričnih disperzibilnih 15 mg tablet v odmerkih 15, 30 in 45 mg dvakrat na dan. Na podlagi populacijske farmakokinetične analize se je v stanju dinamičnega ravnovesja povprečna AUC gibala od 1095 ng*h/ml do 1458 ng*h/ml, povprečna C_{max} pa od 143 ng/ml do 206 ng/ml.

Spol

Pri ženskah so v primerjavi z moškimi ugotovili večjo izpostavljenost ticagrelorju in njegovemu aktivnemu presnovku. Te razlike ne veljajo za klinično pomembne.

Okvara ledvic

Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina < 30 ml/min) je bila izpostavljenost ticagrelorju približno 20 % manjša in izpostavljenost njegovemu aktivnemu presnovku približno 17 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic.

Pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic na hemodializi je bila AUC ticagrelorja, uporabljenega v odmerku 90 mg na dan brez dialize, 38 % večja in njegova C_{max} 51 % večja kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic. Podobno povečanje izpostavljenosti so opažali v primeru uporabe ticagrelorja tik pred dializo (AUC 49 % in C_{max} 61 %); to kaže, da se ticagrelor ne dializira. Izpostavljenost aktivnemu presnovku se je povečala v manjši meri (AUC 13-14 % in C_{max} 17-36 %). Učinek ticagrelorja na zavrtje agregacije trombocitov (IPA-inhibition of platelet aggregation) pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic ni bil odvisen od dialize in je bil podoben kot pri osebah z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z blago okvaro jeter je bila C_{max} 12 % večja in AUC 23 % večja kot pri usklajenih zdravih preiskovancih, a je bil IPA učinek ticagrelorja v eni in drugi skupini podoben. Bolnikom z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Ticagrelor ni raziskan pri bolnikih s hudo okvaro jeter. Farmakokinetičnih podatkov za bolnike z zmerno okvaro jeter ni. Bolniki z zmernim ali hudim izhodiščnim zvišanjem enega ali več jetrnih funkcijskih testov so imeli koncentracijo ticagrelorja v plazmi v povprečju podobno ali rahlo višjo kot tisti brez izhodiščnih zvišanj. Bolnikom z zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Etnična pripadnost

Bolniki azijskega porekla imajo 39 % večjo povprečno biološko uporabnost kot bolniki-belci. Bolniki, ki so se opredelili za črnce, so imeli 18 % manjšo biološko uporabnost ticagrelorja kot bolniki-belci. V kliničnih farmakoloških študijah je bila izpostavljenost (C_{max} in AUC) ticagrelorju pri japonskih preiskovancih približno 40 % večja (20 % večja po korekciji za telesno maso) kot pri belcih. Pri bolnikih, ki so se sami opredelili za hispano- ali latinoameričane, je bila izpostavljenost podobna kot pri belcih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki za ticagrelor in njegov glavni presnovek na podlagi običajnih študij varnostne farmakologije, toksičnosti enkratnih in ponavljajočih se odmerkov in genotoksičnega potenciala niso pokazali nesprijemljivega tveganja neželenih učinkov za človeka.

Pri več živalskih vrstah so ob klinično pomembnih ravneh izpostavljenosti opazili draženje prebavil (glejte poglavje 4.8).

Pri podganjih samicah je ticagrelor v velikih odmerkih spremljala večja incidenca tumorjev maternice (adenokarcinomov) in večja incidenca adenomov jeter. Mehanizem nastanka tumorjev maternice je verjetno hormonsko neravnovesje, ki lahko pri podganah povzroči tumorje. Mehanizem nastanka jetrnih adenomov je verjetno posledica za glodalce specifične encimske indukcije v jetrih. Zato ni verjetno, da bi bili izsledki o kancerogenosti pomembni za človeka.

Pri podganah so pri odmerkih, toksičnih za samice opazili manjše razvojne nepravilnosti (varnostna meja 5,1). Pri kuncih so opazili rahel zaostanek jetrne zrelosti in razvoja okostja pri plodovih samic, ki so dobivale velike odmerke brez toksičnih učinkov na samice (varnostna meja 4,5).

Študije na podganah in kuncih so pokazale reproduktivne toksične učinke z rahlo zmanjšanim porastom telesne mase samic, manjšo viabilnostjo novoskotenih mladičev, manjšo telesno maso ob skotitvi ter upočasnjeno rast. Ticagrelor je pri podganjih samicah povzročil neredne cikle (večinoma podaljšane), ni pa vplival na celotno plodnost podganjih samcev ali samic. Farmakokinetične študije z radioaktivno označenim ticagrelorjem so pokazale, da se matična spojina in njeni presnovki izločajo v mleku podgan (glejte poglavje 4.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

manitol (E421)
mikrokristalna celuloza (E460)
krospovidon (E1202)
ksilitol (E967)
brezvodni kalcijev hidrogenfosfat (E341)
natrijev stearilfumarat
hidroksipropilceluloza (E463)
brezvodni koloidni silicijev dioksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Perforirani pretisni omoti iz Al/Al z 8 ali 10 tabletami; škatle z 10 x 1 tableto (1 pretisni omot), škatle s 56 x 1 tableto (7 pretisnih omotov) in škatle s 60 x 1 tableto (6 pretisnih omotov).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

AstraZeneca AB
SE-151 85 Södertälje
Švedska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/10/655/012-014

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 03 december 2010
Datum zadnjega podaljšanja: 17 julij 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

02.09.2021

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila (EMA)
<http://www.ema.europa.eu>